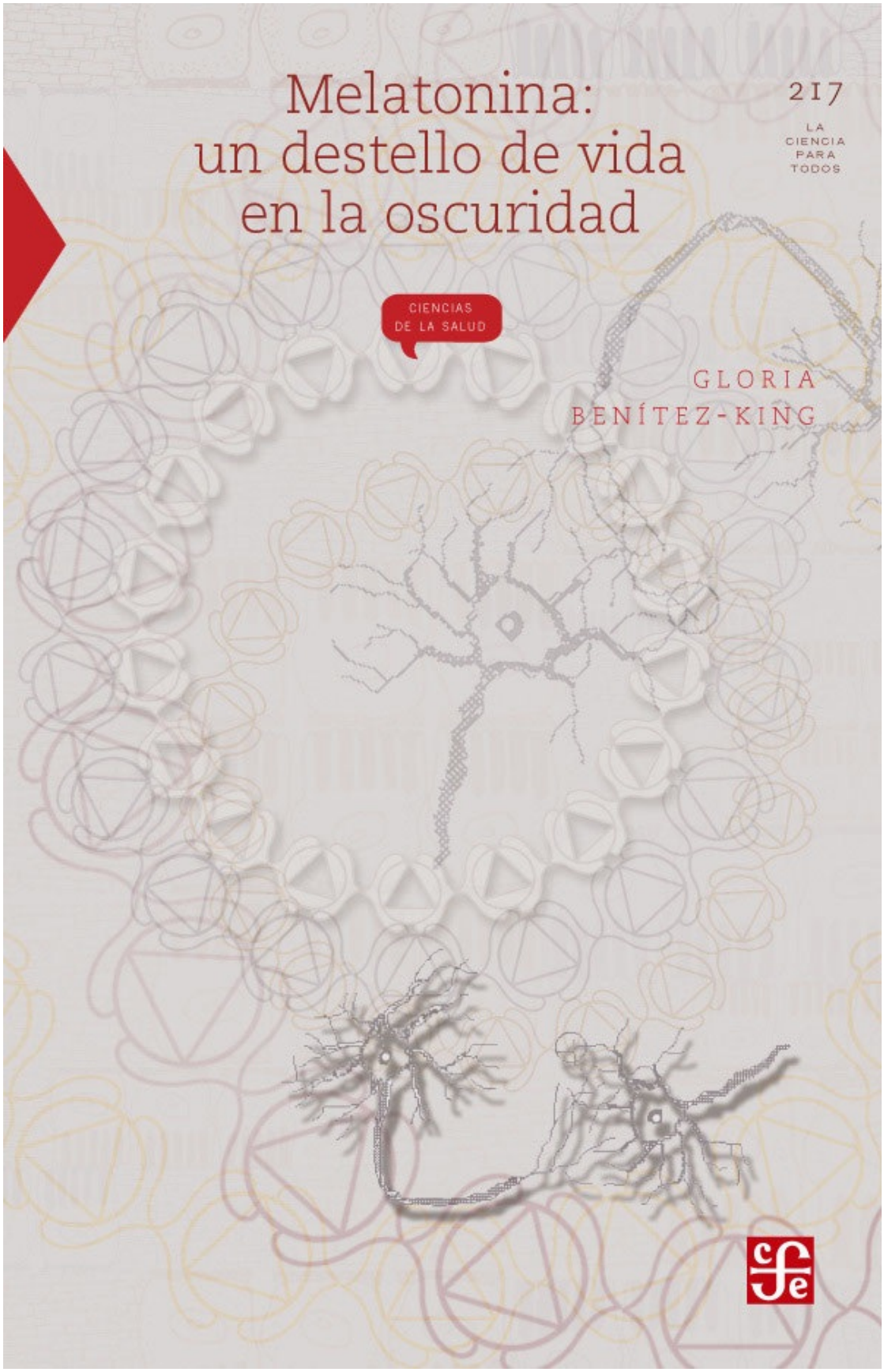
Melatonina: un destello de vida en la oscuridad

217

LA CIENCIA PARA TODOS

CIENCIAS DE LA SALUD

GLORIA BENÍTEZ-KING



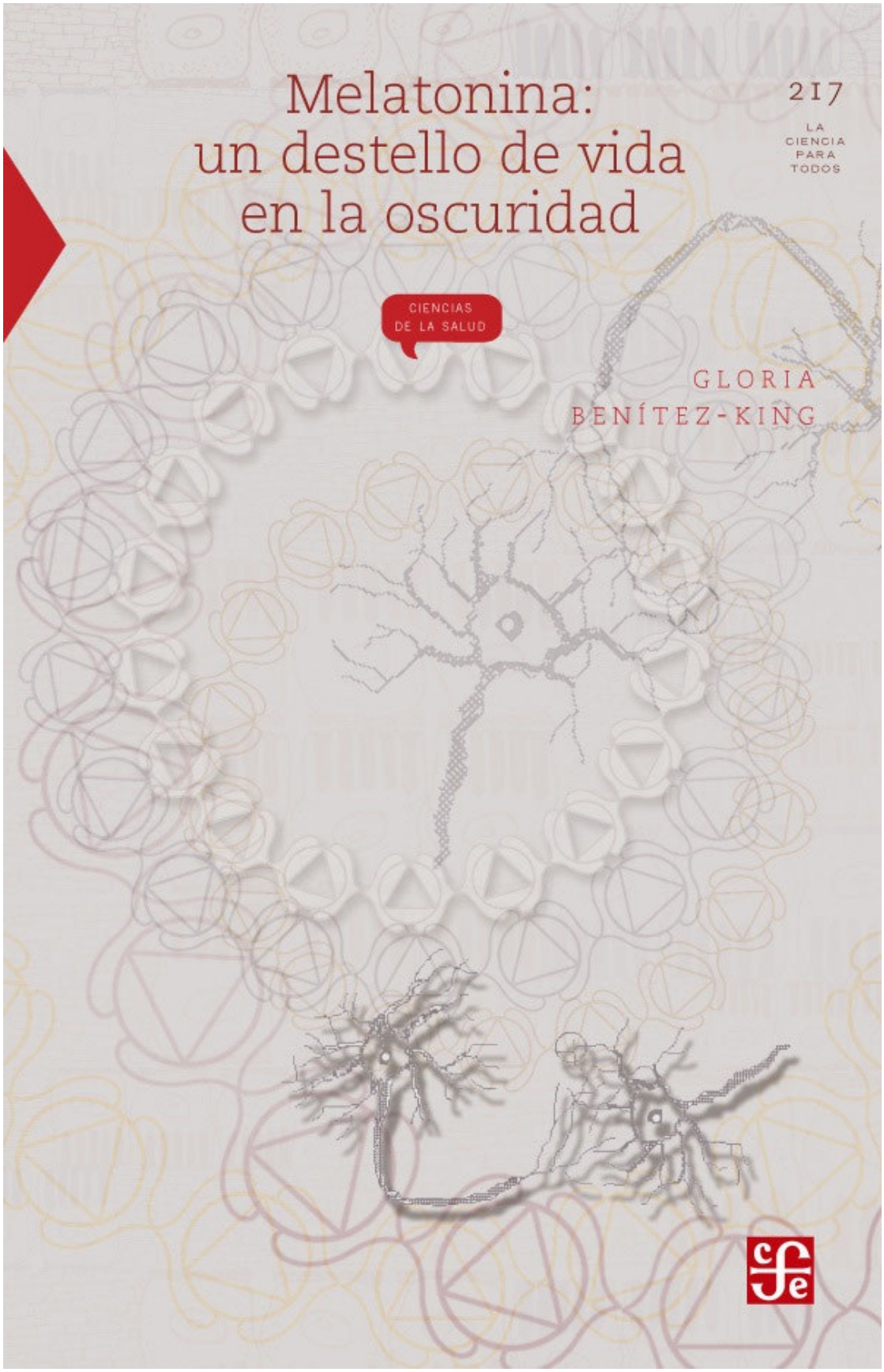
Melatonina: un destello de vida en la oscuridad

217

LA CIENCIA PARA TODOS

CIENCIAS DE LA SALUD

GLORIA BENÍTEZ-KING



Melatonina:

un destello de vida

en la oscuridad

Gloria Benítez-King

FONDO
DE CULTURA
ECONÓMICA

Primera edición, 2008

Primera reimpresión, 2011

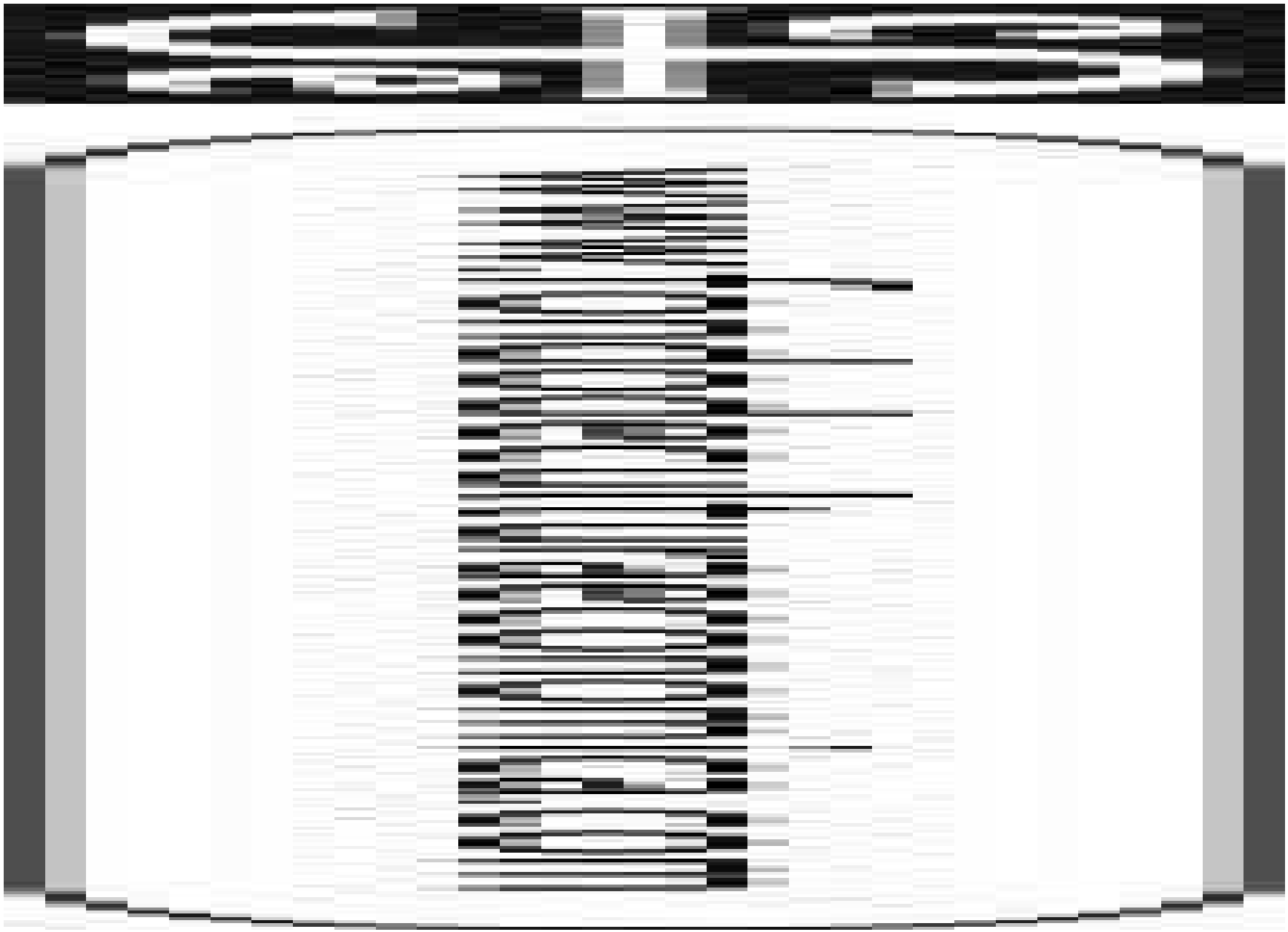
Primera edición electrónica, 2012

La Ciencia para Todos es proyecto y propiedad del Fondo de Cultura Económica, al que pertenecen también sus derechos. Se publica con los auspicios de la Secretaría de Educación Pública y del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

D. R. © 2008, Fondo de Cultura Económica

Carretera Picacho-Ajusco, 227; 14738 México, D. F.

Empresa certificada ISO 9001:2008



Comentarios:

editorial@fondodeculturaeconomica.com

Tel. (55) 5227-4672

Se prohíbe la reproducción total o parcial de esta obra, sea cual fuere el medio. Todos los contenidos que se incluyen tales como características tipográficas y de diagramación, textos, gráficos, logotipos, iconos, imágenes, etc., son propiedad exclusiva del Fondo de Cultura Económica y están protegidos por las leyes mexicanas e internacionales del copyright o derecho de autor.

ISBN 978-607-16-1163-5

Hecho en México - Made in Mexico

La Ciencia para Todos

Desde el nacimiento de la colección de divulgación científica del Fondo de Cultura Económica en 1986, ésta ha mantenido un ritmo siempre ascendente que ha superado las aspiraciones de las personas e instituciones que la hicieron posible. Los científicos siempre han aportado material, con lo que han sumado a su trabajo la incursión en un campo nuevo: escribir de modo que los temas más complejos y casi inaccesibles puedan ser entendidos por los estudiantes y los lectores sin formación científica.

A los diez años de este fructífero trabajo se dio un paso adelante, que consistió en abrir la colección a los creadores de la ciencia que se piensa y crea en todos los ámbitos de la lengua española —y ahora también del portugués—, razón por la cual tomó el nombre de La Ciencia para Todos.

Del Río Bravo al Cabo de Hornos y, a través de la mar Océano, a la Península Ibérica, está en marcha un ejército integrado por un vasto número de investigadores, científicos y técnicos, que extienden sus actividades por todos los campos de la ciencia moderna, la cual se encuentra en plena revolución y continuamente va cambiando nuestra forma de pensar y observar cuanto nos rodea.

La internacionalización de La Ciencia para Todos no es sólo en extensión sino en profundidad. Es necesario pensar una ciencia en nuestros idiomas que, de acuerdo con nuestra tradición humanista, crezca sin olvidar al hombre, que es, en última instancia, su fin. Y, en consecuencia, su propósito principal es poner el pensamiento científico en manos de nuestros jóvenes, quienes, al llegar su turno, crearán una ciencia que, sin desdeñar a ninguna otra, lleve la impronta de nuestros pueblos.

Comité de Selección

Dr. Antonio Alonso

Dr. Francisco Bolívar Zapata

Dr. Javier Bracho

Dr. Juan Luis Cifuentes

Dra. Rosalinda Contreras

Dr. Jorge Flores Valdés

Dr. Juan Ramón de la Fuente

Dr. Leopoldo García-Colín Scherer

Dr. Adolfo Guzmán Arenas

Dr. Gonzalo Halffter

Dr. Jaime Martuscelli

Dra. Isaura Meza

Dr. José Luis Morán López

Dr. Héctor Nava Jaimes

Dr. Manuel Peimbert

Dr. José Antonio de la Peña

Dr. Ruy Pérez Tamayo

Dr. Julio Rubio Oca

Dr. José Sarukhán

Dr. Guillermo Soberón

Dr. Elías Trabulse

Coordinadora

María del Carmen Farías R.

A mi constelación familiar

Carlos, Gloria y Margarita

A mis hijos

Ricardo Carlos y Jorge Ismael

A la memoria de mi padre

Índice

I. La historia

El principio: el origen de todas las cosas

La glándula pineal en Oriente: el tercer ojo, órgano de la clarividencia

La glándula pineal en Occidente: el asiento del alma

Un cazador en busca de la cura del vitíligo

Bibliografía

II. Vasalisa la Sabia: melatonina, una hormona inteligente

Melatonina: la molécula

La síntesis de la melatonina

La melatonina, una molécula muy vieja y bien conservada: “más sabe el diablo por viejo que por diablo”

La molécula mensajera de la oscuridad

La melatonina: un reloj y un calendario

El enlace entre el medio interno y el medio externo

La producción de melatonina varía con la especie animal

La melatonina: un transductor electroquímico y una brújula

La bella durmiente del bosque: la princesa que perdió el ritmo del ciclo sueño-vigilia

Rip van Winkle, un aldeano que se desfasó en el tiempo: la melatonina como un cronobiótico

Bibliografía

III. Barba Azul, el depredador interno o los radicales libres la melatonina, un potente antioxidante, el recurso protector que todos llevamos dentro

Los radicales libres: el depredador interno

El recurso interno: la melatonina

La amenaza silenciosa: el estrés psicológico

Los mecanismos de protección interna contra los radicales libres producidos por estrés psicológico: la melatonina, una hormona psicosensible

La melatonina y el sistema inmune

Bibliografía

IV. El rapto de Helena: una señal la guerra de troya: una respuesta

¿Cómo recibe las señales una célula?

Los receptores de la señal de la melatonina

La ciudad incendiada. El efecto final: el cambio de la actividad celular basal

Las señales y los mensajes son recibidos en el núcleo

El Caballo de Troya: moléculas intracelulares que reciben la señal de la melatonina

Proteínas intracelulares calcio-dependientes que unen melatonina

Bibliografía

V. La huida de Troya: la construcción de una ciudad

Los materiales para la construcción: el citoesqueleto

La influencia extranjera: la melatonina, una molécula que modifica la estructura celular

Las murallas: una defensa de la ciudad. Las células epiteliales: las barreras selectivas de permeabilidad

El contacto con el ambiente: la sincronización de la actividad celular

La melatonina: una señal. La proteína cinasa C: el mediador de la señal

El oráculo: la comunicación con los dioses. Las neuronas: las células transmisoras de información

Mercurio: el mensajero de los dioses. Las neuritas: las precursoras de la comunicación

Bibliografía

VI. La Llorona: la pérdida de la memoria

La pérdida de la estructura: el colapso y la destrucción

La transformación de la leyenda: la melatonina, un compuesto neuroprotector

Los recursos de protección

Y la música calma el alma y también modifica los niveles de melatonina

Bibliografía

VII. El neurocitoesqueleto anormal en las enfermedades psiquiátricas: desde la tristeza infinita hasta la locura

El estrés oxidativo: el derrumbe del neurocitoesqueleto

Cuando la cura llega a producir enfermedad: las iatrogenias

La melatonina: un modulador del estado de ánimo

Marcadores de neurodegeneración

Conclusión: la melatonina, una luz en la oscuridad

Bibliografía

Glosario

Agradecimientos

Cuando se empieza la tarea de escribir un libro, uno no se da cuenta de la complejidad que implica, ni de la cantidad de personas que se involucran en el proceso. A todas ellas mi agradecimiento, en particular a la doctora Isaura Meza Gómez-Palacio por la sugerencia de que realizara este proyecto y por el tiempo que dedicó a revisar el manuscrito. A la señora María del Carmen Farías Román, que en el tiempo que comencé a darle forma a esta obra era gerente de Ciencia y Tecnología y de la Biblioteca de la Salud del Fondo de Cultura Económica. A lo largo de las reuniones que mantuvimos, siempre encontró la frase acertada para motivar mi imaginación y facilitar esta tarea tan complicada que es tratar de explicar con palabras sencillas los fenómenos que estudiamos. Agradezco al doctor Carlos Balam, por haber leído y releído el manuscrito, siempre con gran interés, enriqueciéndolo con su curiosidad y sus preguntas. Mi agradecimiento también al doctor Eugenio Frixione, que me proporcionó el material bibliográfico sobre la historia de la glándula pineal. No puedo dejar de mencionar al químico Leonardo Ortiz López, quien me proporcionó algunas de las figuras de este libro, y a la señora Martha Varela por su incansable apoyo secretarial, así como a mis estudiantes: maestra en ciencias Graciela Jiménez, médico Alfredo Bellon y doctor Gerardo Ramírez, además de la señora Patricia Chimal, siempre dispuestos a colaborar y a apoyar en las tareas académicas. A todos ellos, gracias. También expreso mi agradecimiento al señor Raúl Cardoso y al señor José Luis Calderón, quienes elaboraron las figuras de este libro. Finalmente, mi gratitud al doctor Fernando Antón-Tay, quien fue mi maestro en el campo del estudio de la melatonina.

Prefacio

En general, todos seguimos con interés lo que se informa o se publica en relación con la importancia de las hormonas en nuestro desarrollo, crecimiento, salud y comportamiento social. Sin embargo, poco entendemos acerca de cómo funcionan estas moléculas.

Químicamente, las hormonas son moléculas pequeñas, poco complejas, que se sintetizan en diversas glándulas y que tienen la capacidad de ejercer su acción regulatoria en cantidades muy pequeñas y a distancia. Es decir, viajan en el organismo a los sitios donde se encuentran sus blancos específicos que deberán ser modificados. Los cambios inducidos por las hormonas pueden tener efectos benéficos, como contribuir al desarrollo durante la adolescencia, pero al mismo tiempo las deficiencias o la sobreproducción hormonal contribuyen a diversas patologías.

Una de estas moléculas es la melatonina. Esta hormona es producida en la glándula pineal y secretada durante la noche al torrente sanguíneo. Durante muchos años se asoció la producción de melatonina con los ciclos de luz-oscuridad al que está sujeta la mayoría de los organismos superiores, pero sin tener una clara idea de cuál era su forma de actuar. Ahora se sabe que la producción de melatonina disminuye con la edad, durante los viajes trasatlánticos, y por la permanencia en sitios de continua oscuridad o de luminosidad se desfasa su secreción del fotoperiodo, causando una alteración en nuestro horario de sueño. Estas condiciones no sólo alteran el sueño normal sino también tienen repercusiones en varios niveles en las células del cerebro, del riñón, del sistema inmune y hasta en nuestra conducta y capacidad cognitiva.

Tal vez por todos estos efectos la melatonina se ha convertido en una sustancia popular, utilizada empíricamente para aliviar varios trastornos, ya que su forma de actuar se elucidó en épocas recientes.

En este libro, la doctora Gloria Benítez King nos cuenta la sorprendente historia de esta “droga mágica”. Después de enterarnos de que la glándula pineal era considerada por los antiguos médicos como un tercer ojo, y de todo lo que con métodos científicos se ha hecho para caracterizar a la hormona que se produce

ahí, nos toma de la mano y nos lleva a sitios míticos. De manera interesante y amena vamos aprendiendo cómo funciona la melatonina y cómo nos afectaría la carencia o el exceso de esta molécula, por medio de analogías con situaciones extraídas de historias, leyendas y cuentos.

Los dos capítulos finales, que tratan sobre el citoesqueleto neuronal, nos llevan a otro sitio misterioso: el cerebro. Una visión breve y clara sobre el citoesqueleto nos permite entender su organización en las neuronas y la participación de la melatonina en su mantenimiento, y posiblemente en su reparación.

Este libro es un viaje fascinante por el mundo de las actividades de una molécula que nos facilita pensar, sentir y emocionarnos, y que por sus propiedades terapéuticas podría ser verdaderamente una “droga mágica”.

ISAURA MEZA

I. La historia

A los científicos que iniciaron

el estudio de la melatonina

EL PRINCIPIO: EL ORIGEN DE TODAS LAS COSAS

Al principio creó Dios los cielos y la tierra. La tierra estaba confusa y vacía y las tinieblas cubrían el haz del abismo, pero el espíritu de Dios se cernía sobre la superficie de las aguas. Dijo Dios: “Haya luz”, y hubo luz.

Génesis, 1, 2, 3

Al comienzo de todo y en el inicio de nada todo estaba vacío. Así, de un chispazo divino se empezaron a originar todas las cosas del universo, las galaxias, los planetas, y el hombre del barro y de una costilla del hombre, la mujer. Hombre y mujer habitaron el paraíso. Después de la creación, el Ser Supremo descansó (figura I.1).

FIGURA I.1. Figura representativa de cómo se originaron todas las cosas a partir de la oscuridad y de la nada.

El hombre, en sus primeros intentos por entender la naturaleza, buscó el conocimiento y trató de explicarse su origen recurriendo al factor divino. En su terror frente al infinito, volvió absolutas e inamovibles las verdades, las transformó en dogmas de fe. En su afán de saber, el hombre nombró primero las cosas, luego las describió y posteriormente trató de integrar la información hasta adquirir un conocimiento más profundo de los fenómenos naturales y de su propio ser. Así, los antiguos, antes de conocer los componentes moleculares de un organismo, fueron nombrando los órganos, sin saber que podían producir compuestos químicos. Después, describieron la localización anatómica de cada órgano, para luego atribuirle una función, un para qué, una razón de ser. En cada cultura se buscó la función. Así también ocurrió la evolución del conocimiento de la glándula pineal y de su principal producto de secreción: la melatonina. Durante muchos años el conocimiento de la función del órgano pineal fue casi el mismo. Se mantuvo inalterable por siglos y siglos. Fue en el momento en que se empezaron a conocer las sustancias activas que produce este órgano, a mediados del siglo pasado, cuando se llegó a la conclusión de que el órgano pineal era una glándula (figura I.2), y se generó un conocimiento explosivo acerca de la glándula pineal y la melatonina. ¿Para qué sirve la glándula pineal? ¿Cómo se puede utilizar la melatonina en el tratamiento de diversas enfermedades? ¿Qué pasa si se extirpa la glándula pineal? ¿Envejece la glándula al igual que nosotros? ¿Se produce la melatonina si no hay glándula pineal? Así, a lo largo de la historia, el hombre, con base en sus creencias, le adjudicó diferentes funciones a la glándula pineal, desde esotéricas y espirituales hasta funciones muy concretas como las que se le conocen hoy en día, que surgen del conocimiento obtenido con el método científico. He aquí parte de la historia.

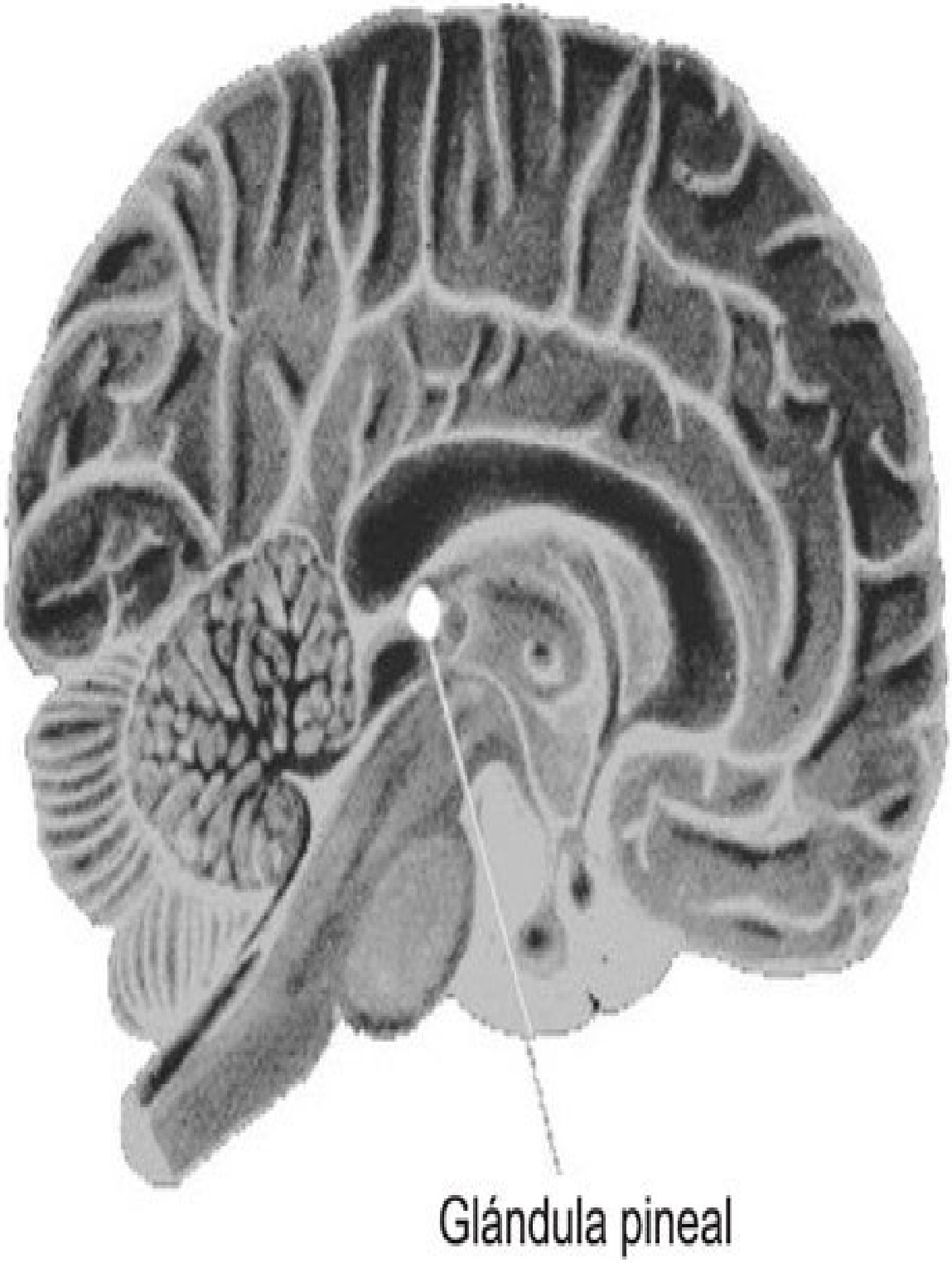

Glándula pineal

FIGURA I.2. Localización de la glándula pineal en el ser humano, como se conoce en nuestros días. La glándula se localiza en el centro del cerebro.

LA GLÁNDULA PINEAL EN ORIENTE:

EL TERCER OJO, ÓRGANO DE LA CLARIVIDENCIA

Los primeros registros de la existencia de la glándula pineal aparecen 5 000 años a.C. en los Vedas. Para los hindúes la glándula pineal estaba vinculada con el tercer ojo, el órgano de la clarividencia, de las intuiciones y las premoniciones. El tercer ojo en la tradición hinduista se relacionó con el chakra 6. En sánscrito, chakra quiere decir “luz que gira”, y al chakra 6 se le denominó Ajna, que significa “percibir” (figura I.3). Como los chakras son los centros de recepción de la energía del universo, Ajna, la flor de dos pétalos, fue considerada el centro primario de la percepción. En las filosofías religiosas orientales también se menciona a la glándula pineal. Los budistas consideraban que esta glándula era el órgano a través del cual el alma ingresaba al cuerpo en el momento del nacimiento, en cada reencarnación. El médico islámico Ibn-al-Jazzar, nacido en el siglo X en el Medio Oriente y conocido en el Occidente como Avicena, afirma en su Tratado sobre el olvido y su tratamiento que el pneuma físico penetra y se distribuye en el cerebro, la fuente del pensamiento, el entendimiento, la reflexión, el discernimiento y la inteligencia”, y se refiere a la glándula pineal como a un “fragmento del cerebro que parece un gusano que los anatomistas han llamado glándula pineal”. Según este médico persa, profundo estudioso de Aristóteles, la glándula pineal funcionaba como una válvula que controlaba el paso del pneuma entre la parte anterior y posterior del cerebro. Creía que si se interrumpía el paso del pneuma y no alcanzaba la parte posterior del cerebro, se perdía la memoria y no era posible ya contestar a las preguntas que se le hacían al sujeto. Avicena opinaba que por esta razón y por la apertura del pasaje del pneuma se establecen diferencias entre las personas en lentitud o rapidez. Para algunos, el flujo del pneuma es rápido y por eso son rápidos para pensar. Sin embargo, para otros, el flujo es lento y por eso recuerdan lentamente y responden despacio. Avicena, como lo veremos más adelante, estaba profundamente influido por el pensamiento de los griegos, lo cual no deja de reflejarse en su concepción de la glándula pineal.

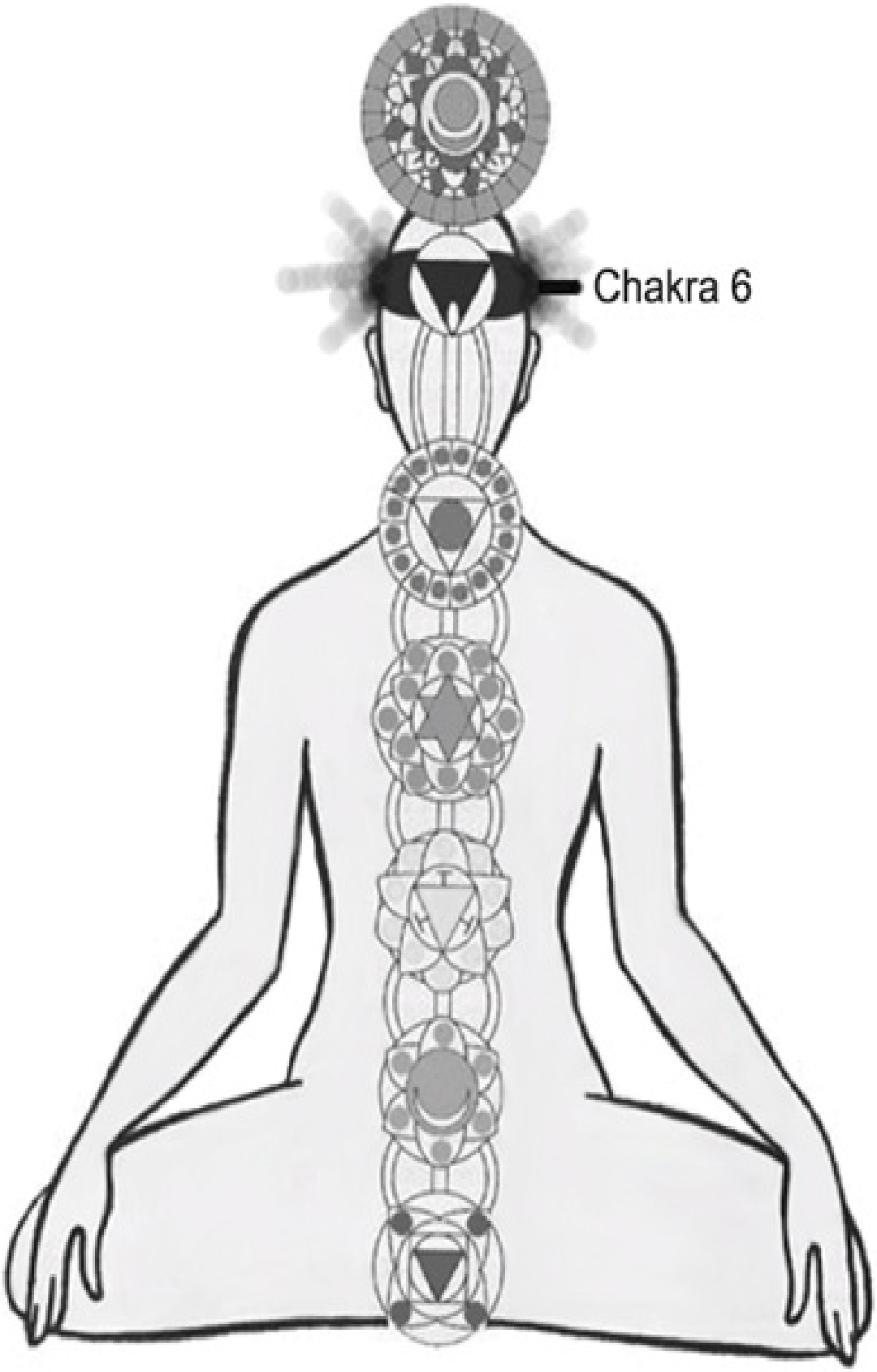

Chakra 6

FIGURA I.3. Según los hindúes el tercer ojo estaba localizado en el chakra 6 y se vinculó con la glándula pineal, considerada el órgano de la clarividencia o de las intuiciones.

LA GLÁNDULA PINEAL EN OCCIDENTE:

EL ASIENTO DEL ALMA

En Occidente, la glándula pineal (epifisis cerebri) fue uno de los primeros órganos que secretan sustancias de los cuales se describió su localización y su forma. Los griegos pensaban que la glándula pineal era una válvula que regulaba el flujo de los espíritus animales entre el tercer y cuarto ventrículos. Probablemente este concepto se originó con Herophilus, un anatomista de Alejandría que vivió entre los años 335 y 280 a.C., que asoció la glándula pineal con unas válvulas reguladoras del flujo de la memoria. Galeno, considerado el padre de la medicina, en su libro Sobre la utilidad de las partes del cuerpo, escrito cinco siglos después, se refiere a la glándula pineal como un órgano de apariencia de piña o bellota de conífera, localizado en la bifurcación de una vena larga muy cerca del plexo coroideo de los ventrículos anteriores y la llamó konarium, por su forma. Este famoso médico pensaba que era ignorancia considerar la epífisis vermiforme como una válvula que regulaba el flujo del pneuma y que en realidad esta glándula servía de apoyo a los vasos sanguíneos de las inmediaciones. Versalius, reconocido anatomista del siglo XVI, apoyó el concepto de Galeno y describió la glándula pineal como un órgano de sostén de las venas cerebrales. No obstante los conceptos de Galeno sobre la glándula pineal, la idea que tenía Herophilus de una válvula que regulaba el flujo de la memoria permaneció inalterable hasta el siglo XIX, cuando Margendie consideró la pineal como una válvula que regulaba el paso del líquido cefalorraquídeo. El nombre actual de la glándula pineal fue acuñado por el anatomista inglés Thomas Gibbson en el siglo XV. Para darle nombre se basó en las analogías genitales que utilizaba Galeno. En su libro The Anatomy of Human Bodies Epitomized, publicado en 1682, la describió como un pene suspendido entre y sobre los túmulos cuadrigéminos inferiores (análogos de los testículos).

Los estudios realizados por los anatomistas demostraron que en peces, anfibios y reptiles la glándula pineal es realmente un tercer ojo colocado en la superficie del cráneo, pues contiene células fotorreceptoras que registran los cambios externos en la cantidad de luz para controlar la temperatura corporal. En las

aves, esta estructura emigra hacia el interior del cráneo donde aún es sensible a la luz porque se conservan las células fotorreceptoras, que acoplan los ritmos biológicos de las aves con la intensidad de la luz. En los mamíferos superiores, en particular en el hombre, la glándula pineal carece de fotorreceptores desarrollados y no percibe la luz directamente sino a través de la retina por una compleja red nerviosa. Por lo tanto, el concepto que se tenía en el Oriente de la glándula pineal como un "tercer ojo" fue corroborado, aun cuando la interpretación es diferente pues sus propiedades de clarividencia, aunadas a una intuición muy desarrollada, no se han podido demostrar. Además, en el Occidente, al igual que en el Oriente, la glándula pineal se vinculó con el alma. Los griegos habían concebido este concepto. Sin embargo, el filósofo que desarrolló con más ímpetu esta idea fue René Descartes en el siglo XVII. Él aseguraba que el cuerpo humano era como una máquina animada por el alma. "Nosotros podemos hacer más que reaccionar automáticamente porque poseemos un alma racional. El alma nos permite ponderar el pasado, hacer cuidadosas elecciones en el presente y aun maravillarnos de lo que puede pasar en el futuro y todo porque hemos sido bendecidos por un alma racional. Nosotros podemos pensar." Estas ideas, vertidas en su libro El discurso del método, se sintetizan en pocas palabras: cogito ergo sum, "pienso, luego existo". Descartes argumentó que el alma racional interacciona con el cuerpo a través de la glándula pineal (figura I.4) a la que consideró el asiento del alma por estar en el cerebro, por ser un órgano impar, por estar localizada en la línea media del cerebro, casi en el centro, porque está protegida de las influencias exteriores y por estar situada cerca de los ventrículos que guardan a los espíritus animales que animan el cuerpo.

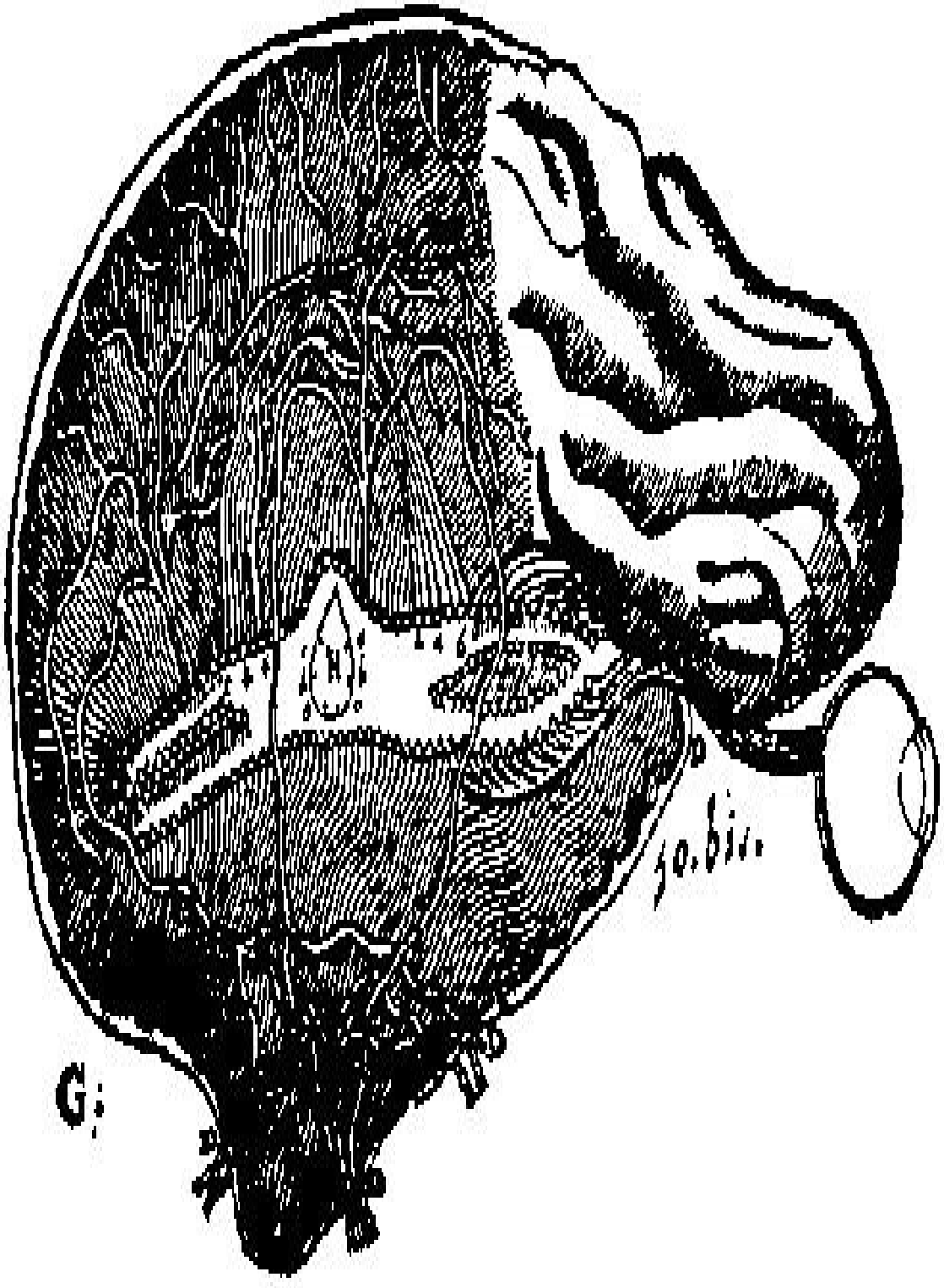

G:

FIGURA I.4. Esquema de la glándula pineal, realizado por René Descartes y publicado en el Tratado del hombre. Este filósofo del siglo XVII consideró la glándula pineal como el asiento del alma.

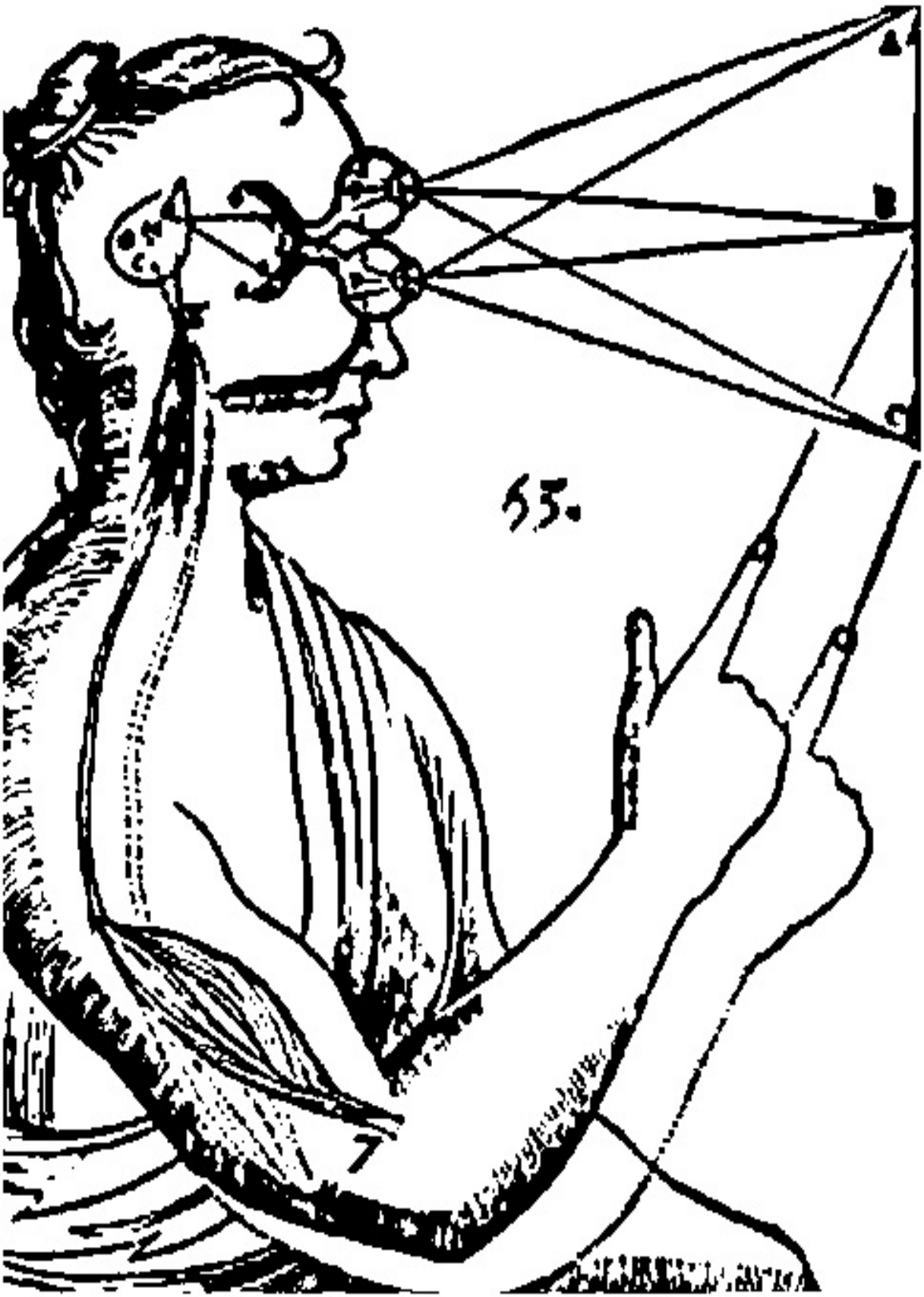

A
B
55.

FIGURA I.5. En el siglo XVII René Descartes ya asociaba la luz con la glándula pineal. La luz era percibida por los ojos y posteriormente por la glándula pineal. El esquema es como aparece en el Tratado del hombre.

Descartes pensaba que la glándula pineal estaba protegida de las influencias exteriores. Sin embargo, en El tratado del hombre, quizá de manera intuitiva, vinculó la glándula pineal con su medio ambiente a través de la luz (figura I.5). En su dibujo clásico, Descartes esquematizó la información del ambiente como líneas de luz que llegan a los ojos y se registran en la glándula pineal. Creía que esa señal luminosa liberaba a los espíritus animales en la cavidad de los nervios, que se distribuían desde los ventrículos hacia los músculos del brazo de una mujer, causando un movimiento voluntario. Curiosamente, este concepto cartesiano de la glándula pineal como asiento del alma, que recibe la luz que perciben los ojos, es una creencia popular. También se cree que los ojos son el espejo del alma. Gustavo Adolfo Bécquer lo expresa en sus Rimas:

De la luz que entra al alma por los ojos

los párpados velaban el reflejo;

mas otra luz el mundo de visiones

alumbraba por dentro.

Fragmento, Rima LXXI

Sabe, si alguna vez tus labios rojos,

quema invisible atmósfera abrasada,

que el alma que hablar puede con los ojos,

también puede besar con la mirada.

Rima XX

El concepto cartesiano de la glándula pineal como asiento del alma racional provocó que los médicos del siglo XVII asociaran este órgano con la locura e influyó en gran medida en la evolución del pensamiento en psiquiatría. De tal manera que hasta el siglo pasado se pensaba que en la glándula pineal radicaba el origen de muchas enfermedades mentales. En 1920, Becker, en un intento por encontrar una relación entre anormalidades mentales y el hallazgo de glándulas pineales calcificadas en tejidos necróticos —idea que estuvo muy en boga en los siglos XVIII y XIX—, administró extractos de glándula pineal a pacientes psicóticos. Aunque los resultados obtenidos por Becker no fueron muy claros, este experimento marcó el inicio de la investigación de la participación de la glándula pineal en los procesos mentales.

El conocimiento sobre la glándula pineal permaneció prácticamente sin cambios hasta mediados del siglo pasado; en los años cincuenta aún no se demostraba que este órgano podía actuar como una glándula pero sí que podía estar relacionado con las enfermedades mentales, ya que en 1954 los doctores J. L. Kitay y Mark D. Altschule reportaron 17 casos de pacientes psicóticos que mostraron mejoría cuando se les inyectó extracto de glándula pineal. Éste fue el primer reporte serio que vinculaba el órgano pineal con alguna función mental. En la medicina de entonces se consideraba el órgano pineal como un punto de referencia radiológico, dado que con la edad en él se producen depósitos de calcio y en las radiografías se ve como un cuerpo opaco. La calcificación de la glándula pineal se asoció con pérdida de la función, y puesto que no se observan cambios significativos diferentes al deterioro producido por el envejecimiento se asumió que en el ser humano la función del órgano pineal no tenía ninguna importancia. Sin embargo, cuando se observó que en los adolescentes los tumores del órgano pineal producían pubertad precoz, se sospechó que éste era una glándula. No obstante, en un principio se creyó que la pubertad precoz en los jóvenes con un tumor pineal era producida por la localización del tumor. Dado que la glándula pineal se encuentra en el centro del cerebro y en colindancia con estructuras nerviosas importantes, por ejemplo el hipotálamo, y el acueducto de Silvio, se pensaba que el padecimiento era causado por la compresión del tumor sobre el cerebro y no por cambios en la secreción de las hormonas pineales, que aún no

se conocían. Años después se demostró ampliamente que el órgano pineal era una glándula, cuyo principal producto de secreción es la melatonina, y que los depósitos de calcio que se generan con la edad no afectan la producción de esta hormona. En la actualidad se sabe que la glándula pineal está constituida por dos tipos de células: los pinealocitos, o células parenquimatosas, encargadas de producir la melatonina y que constituyen 85% de la masa pineal, y las células gliales, que constituyen el restante 15% y cuya función principal es sostener a los pinealocitos y a las terminaciones nerviosas. La glándula pineal está muy inervada y es un órgano muy vascularizado e irrigado por el torrente sanguíneo. En el hombre pesa entre 100 y 200 mg, mide aproximadamente 6 mm y tiene un color blanco con forma de piña o bellota de conífera.

El estudio científico formal de la glándula pineal se inició a partir de los años cincuenta. En 1954 los doctores J. L. Kitay y Mark D. Altschule, que en esa época era director de Medicina Interna en el Hospital Malean en Waverly, Massachusetts, publicaron el libro The Pineal Gland. En él, los investigadores analizaron 1 800 trabajos que se habían publicado sobre la glándula pineal. La mitad de ellos se refería a la relación entre la pineal y las gónadas. La mayoría de estos trabajos eran anecdóticos, la información contradictoria y en términos generales poco apegados al método científico, con excepción de dos o tres que mostraban controles experimentales estrictos y una cantidad de animales suficiente como para realizar un análisis estadístico. No obstante estas objeciones, era claro que esos trabajos sugerían que la glándula pineal tenía algo que ver con los procesos mentales, que contenía alguna sustancia que aclaraba la piel de los batracios y de los reptiles y que existía alguna asociación entre la pineal y las gónadas. En la actualidad, a partir de que se identificó la melatonina como el principal producto de secreción de la glándula pineal, se han publicado alrededor de 14 000 trabajos sobre esta hormona y 11 000 acerca de la glándula pineal. Estos estudios están registrados en los bancos de datos internacionales y se puede tener acceso a ellos por internet. Con la información de esas publicaciones se puede concluir que el análisis crítico que realizaron Kitay y Altschule demostró con el tiempo, y a la luz de nuevas investigaciones, que era acertado.

UN CAZADOR EN BUSCA DE LA CURA DEL VITÍLIGO

Al mismo tiempo que Kitay y Altschule publicaban su libro sobre la glándula pineal, Aaron Bunsen Lerner inició en la Universidad de Yale los estudios de identificación de los principios activos de la glándula pineal. Hasta ese momento, sus componentes moleculares, así como sus compuestos activos, eran un completo misterio. En los años cincuenta, al igual que en otras épocas, el color de la piel era un factor importante en la integración social, de manera que la pérdida de color de la piel, como en el caso del vitíligo, era causa de repudio. En esa época, Lerner, que era dermatólogo y bioquímico, estaba interesado en encontrar una cura para la despigmentación de la piel observada en el vitíligo. Con base en la descripción original de McCord y Allen, quienes habían descubierto que extractos de los órganos pineales de bovinos aclaraban la piel de las ranas, aisló e identificó el compuesto activo a partir de 200 000 glándulas pineales de bovino. Después de cuatro años de esfuerzo y tenacidad ejemplares, Lerner logró aislar e identificar el agente que aclara la piel del sapo. A este compuesto aclarador de la piel lo llamó melatonina, por la fusión de dos vocablos latinos: melanos, negro, y tonos, fuerza.

Sin embargo, no encontró la cura del vitíligo, ya que la pigmentación en la piel humana depende de la acumulación del pigmento melanina fuera de la células; en cambio, en los batracios los pigmentos de melanina se concentran o se dispersan dentro de la célula. No obstante que no se halló la cura para el vitíligo con la purificación de la melatonina, con estos experimentos se inició el estudio formal de la fisiología de la glándula pineal. Hasta ese momento las primeras aproximaciones experimentales para conocer la función de la glándula pineal habían sido realizadas utilizando extractos crudos. La identificación de la melatonina y de otros principios activos como 1) otros metoxi-indoles, 2) péptidos de bajo peso molecular como la arginina-vasitocina y 3) proteínas del tipo de la “sustancia inhibidora de las gonadotropinas”, sumado a la posibilidad de producir grandes cantidades de melatonina en el tubo de ensayo, abrió una gran ventana al conocimiento científico acerca de la función de la glándula pineal y hubo un impacto explosivo en este campo del conocimiento. Al contar con una sustancia pura fue posible reproducir los efectos que hasta entonces se

habían realizado con los extractos de la glándula pineal donde hay muchas otras sustancias. Además, fue posible realizar experimentos que demostraron que la pineal es una glándula cuya función es regulada por la luz ambiental. Un estudio relevante y pionero que demostró que la glándula pineal responde a los cambios en la luz ambiental fue el que realizó Virginia Fiske, que en 1961 trabajaba en el Colegio Wellesley en los Estados Unidos. Esta investigadora demostró que la exposición de los animales de experimentación a condiciones de iluminación ambiental continua durante varias semanas producía un aumento en el peso de las gónadas y una disminución en el tamaño y en el peso de las glándulas pineales. Con el tiempo se demostró que la exposición prolongada y constante a la luz provoca en los organismos una pinealectomía funcional, pues se inhibe la producción de melatonina. La demostración de que el órgano pineal se comporta como una glándula regulada por la luz ambiental fue iniciada por Hoffman y Russ Reiter, un investigador europeo, en 1965 (figura I.6). Estos investigadores comprobaron que al mantener a los animales de experimentación en la oscuridad o en periodos de oscuridad muy prolongados se producía una disminución en el tamaño y en el peso de sus testículos. Al extirpar la glándula pineal (pinealectomía), el animal de experimentación ya no sufrió la involución gonadal, aun en condiciones de oscuridad; pero al administrar la hormona pura se volvió a producir la disminución en el peso de las gónadas. Con el paso de los años se demostró que este fenómeno ocurre en los animales, cuya reproducción es regulada en sincronía con las estaciones del año. Al mismo tiempo que Virginia Fiske realizaba sus estudios sobre la relación entre la luz ambiental, la glándula pineal y las gónadas, Julius Axelrod y Richard Wurtman, investigador y estudiante, respectivamente, del Instituto Nacional de Salud Mental en Boston, Massachusetts, se interesaron en estudiar los compuestos activos de extractos de la glándula pineal sobre el ciclo estral de la rata, así como en determinar los mecanismos de síntesis de la melatonina por la glándula pineal. Posteriormente, Richard Wurtman fue contratado por el Instituto Tecnológico de Massachusetts, donde recibió a muchos estudiantes de posgrado que contribuyeron con piezas de información clave para el desarrollo del conocimiento sobre la fisiología de la melatonina (figura I.7). Aquí es importante destacar el trabajo de David Klein, que describió la vía de síntesis de la melatonina, y de Daniel Cardinali, de nacionalidad argentina, quien empezó a estudiar los efectos de la melatonina sobre el transporte de metabolitos a lo largo de los axones de las células nerviosas, así como sobre los mecanismos de acción involucrados. También debe reconocerse la labor de Fernando Antón-Tay, investigador mexicano que en aquellos años estudió los efectos de la melatonina sobre el sistema serotoninérgico y a su regreso a nuestro país, en los años setenta, fue uno de los

primeros investigadores en el mundo —en colaboración con los doctores Augusto Fernández-Guardiola y José Luis Díaz— que describieron los efectos de la melatonina sobre el sueño. Por un estudio clínico realizado en el Instituto Nacional de Neurología se pudo determinar que la melatonina induce un estado de bienestar y de elación y que su administración normaliza el registro electroencefalográfico en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

FIGURA I.6. El doctor Russ Reiter en la isla Lantau, Hong Kong, en 1995, durante el Simposio Internacional “Melatonina. Señal del Fotoperiodo”.

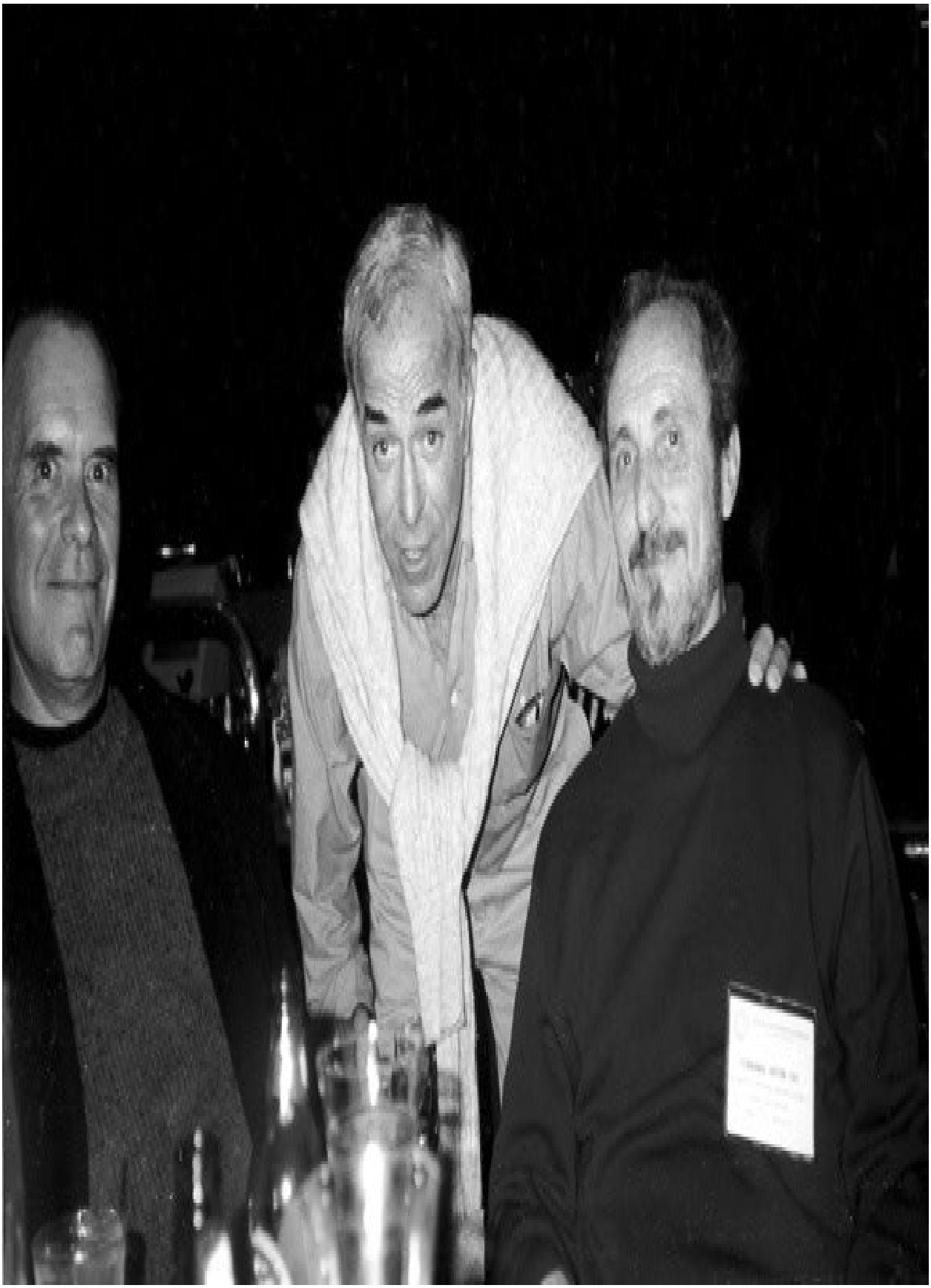


FIGURA I.7. Los doctores Richard Wurtman, David Klein y Fernando Antón-Tay, en la Segunda Conferencia “Gordon sobre Biología Celular de la Glándula Pineal”, que se llevó a cabo en Oxnard, California, Estados Unidos, en 1994.

Mientras se conseguían avances considerables sobre el aislamiento y la caracterización de la melatonina, se realizaron descubrimientos importantes sobre la anatomía de la glándula pineal gracias a la labor del neuroanatomista holandés Ariëns Kappers y de otros anatomistas estadunidenses como Douglas E. Kelly de la Universidad de Washington, Aaron Milofsky de la Escuela de Medicina de Yale, entre muchos otros investigadores. Kappers, en 1961, publicó un estudio muy cuidadoso sobre las conexiones nerviosas de la glándula pineal en la rata. Este investigador demostró que la glándula pineal, no obstante que se origina en el cerebro durante el desarrollo embrionario, pierde todas sus conexiones nerviosas con este órgano después del nacimiento. Kappers, demostró que la glándula pineal está ampliamente inervada por el sistema nervioso simpático, que es involuntario y que permite la adaptación de los seres vivos a las condiciones ambientales tanto internas como externas. Estas observaciones construyeron las bases para que años después demostrara que la inervación simpática conecta la glándula pineal con las células fotorreceptoras de la retina, y que estas conexiones transmiten la información de las condiciones de luz ambiental para que la glándula pineal responda produciendo mayores o menores concentraciones de melatonina, en sincronía con el ciclo luz-oscuridad. En 1965, Axelrod y Wurtman acuñaron el término transductor neuroendócrino para referirse a la glándula pineal, ya que es una glándula (endocrino) que transforma (transduce) un estímulo neural proveniente de la retina, originado por la oscuridad ambiental, en una respuesta endocrina, secretando la melatonina al torrente sanguíneo.

Transcurrieron muchos años durante los cuales se estudiaron los efectos que producía la hormona. Se descubrió que la hormona producía efectos en cada tipo de célula estudiada, en cada organismo, en cada modelo experimental. Cada efecto era diferente para cada tipo de célula pero tenía un denominador común: la sincronización de los efectos con el ciclo de luz-oscuridad. Los investigadores comenzaron a preguntarse: ¿Cómo es posible que una sola molécula pueda producir una gama tan amplia de efectos? ¿Cómo lo hace? ¿Cúal es su

mecanismo de acción? ¿Tiene algunas otras acciones que no estén relacionadas con el fotoperiodo? ¿Es posible que actúe por medio de diferentes mecanismos de acción?

Y la historia de la búsqueda de respuestas continuó…

BIBLIOGRAFÍA

Barrera-Mera, B., y E. Barrera-Calva (1998), “The Cartesian Clock Metaphor for Pineal Gland Operation Pervades the Origin of Modern Chronobiology”, Neuroscience and Biobehavioral Reviews 23: 1-4.

George, B., A. Carpentier, J. Evans y M. L. Apuzzo (2000), “René Descartes: Mind, Reason, and Challenging Assumptions”, Neurosurgery 47: 244-249.

Gert-Jan, C., Lokhorts y T. Kaitaro (2001), “The Originality of Descartes Theory about the Pineal Gland”, Journal of the History of the Neurosciences 10: 6-18.

Kopin, I. J., C. M. B. Pare, J. Axelrod y H. Weissbach (1961), “The Fate of Melatonin in Animals”, The Journal of Biological Chemistry 236: 3072-3075.

Lerner, A. B., J. D. Case y Y. Takahashi (1960), “Isolation of Melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic-acid from Bovine Pineal Glands”, The Journal of Biological Chemistry 235: 1992-1997.

Natesan, A., I. Geetha y M. Zatz (2002), “Rhythm and Soul in the Avian Pineal”, Cell Tissue Research 309: 35-45.

Wurtman, R. J., y J. Axelrod (1965), “The Pineal Gland”, Scientific American 213: 50-60.

Wurtman, R. J., J. Axelrod y L. S. Phillips (1963), “Melatonin Synthesis in the Pineal Gland: Control by Light”, Science 22: 1071-1073.

II. Vasalisa la Sabia: melatonina, una hormona inteligente

A la memoria del doctor

José María Calvo y Otálora

Un día la madrastra y las hermanastras ya no pudieron aguantar por más tiempo a Vasalisa. Vamos… a… hacer que el fuego se apague y entonces enviaremos a Vasalisa al bosque para que vaya a ver a la bruja Baba Yaga y le suplique fuego para nuestro hogar. Cuando llegue al lugar donde está Baba Yaga, la vieja bruja la matará y se la comerá.

"Vasalisa la Sabia", cuento ruso,

versión de CLARISA PINKOLA ESTÉS

En los cuentos de hadas a menudo se describen personajes que nacen en un lugar y luego tienen que emprender un viaje para llegar a un destino final, un sitio lejano al de su nacimiento, donde se ejercen fuertes influencias que modifican su entorno y de esta manera adquieren la sabiduría. Uno de estos relatos es el cuento ruso "Vasalisa la Sabia".

Vasalisa, una pequeña niña que pierde a su madre y cae en la tiranía de su madrastra, tiene que emprender un viaje a través del bosque oscuro para conseguir leña. En su viaje se topa con Baba Yaga, la bruja, quien le impone varias tareas de las cuales Vasalisa sale victoriosa, aconsejada por la muñeca que le regaló su madre antes de morir. Vasalisa modifica su entorno, lejos de su casa, cuando se relaciona con los animales del bosque y con la misma bruja que queda

impresionada por su inteligencia. De manera análoga, la melatonina es una molécula sabia, inteligente, que nace en la glándula pineal y que viaja grandes distancias por el torrente sanguíneo. Lejos del sitio donde se produce, interacciona con diferentes moléculas de su entorno y con las células de diferentes tejidos (figura II.1). Esa interacción le proporciona la capacidad de modificar el microambiente que la rodea, y en consecuencia, la funcionalidad de las células con las que establece contacto.

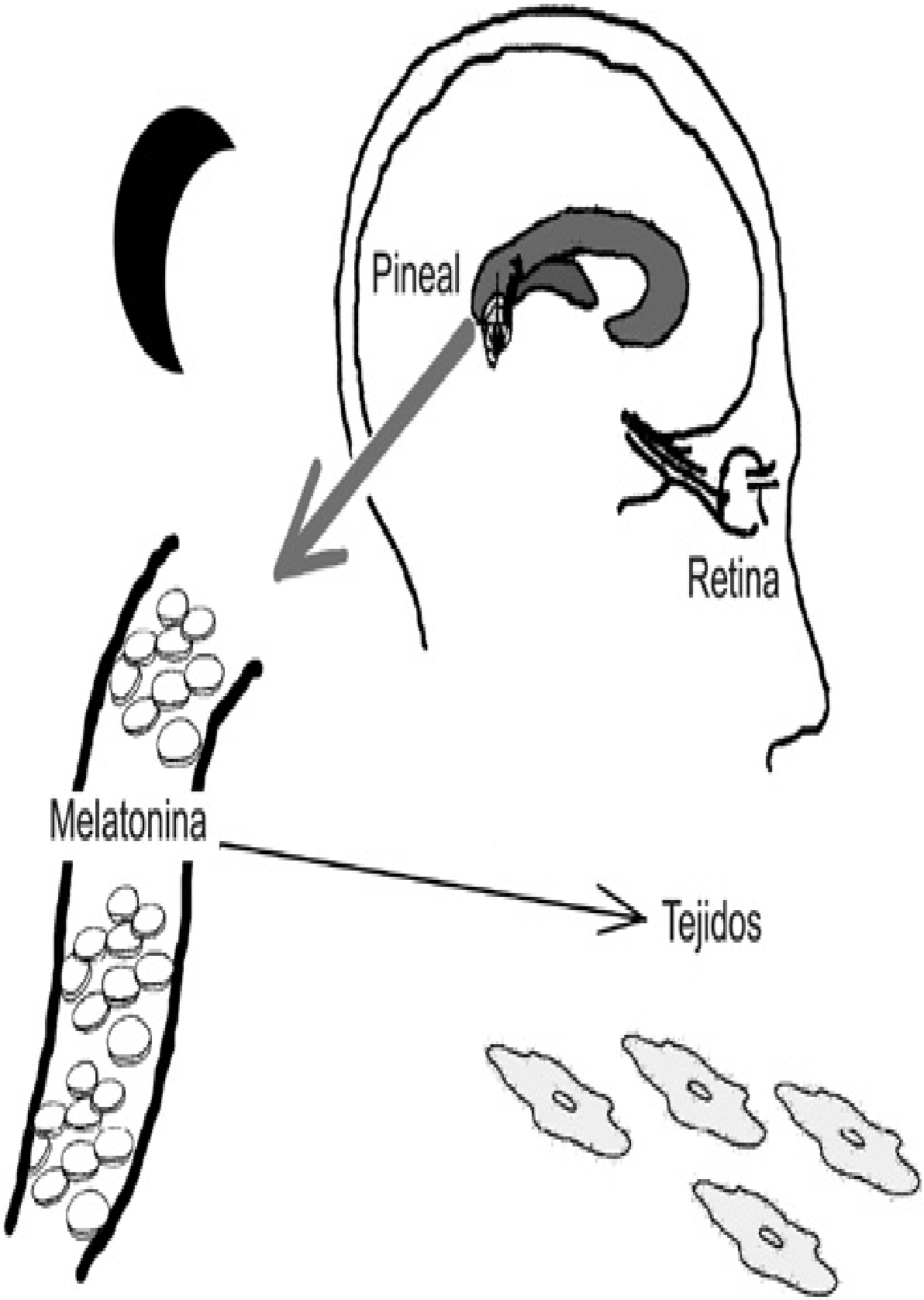

Pineal
Retina
Melatonina
Tejidos

FIGURA II.1. La melatonina es producida en los pinealocitos y liberada hacia los vasos sanguíneos. De allí es distribuida por la circulación general a los diferentes tejidos del organismo.

MELATONINA: LA MOLÉCULA

La melatonina es la sustancia primordial secretada por la glándula pineal. Es producida y vertida a la circulación general, desde donde se distribuye hacia los diferentes tejidos del organismo. Esta sustancia es considerada una hormona, ya que produce sus efectos en células localizadas en sitios alejados de donde fue producida originalmente. Las células sobre las que actúa la melatonina o cualquier hormona son conocidas como células blanco. El nombre químico de la melatonina es N-acetil-5-metoxitriptamina. Es una indolamina formada por un anillo indólico constituido a su vez por un anillo de 5 átomos de carbono y un anillo de 6 átomos de carbono. Tiene un grupo metoxilo en la posición 5 del anillo indólico y un grupo acetilo formado por una cadena lateral de dos átomos de carbono (figura II.2). La estructura química de la melatonina le confiere una cualidad muy importante: la capacidad de ser soluble en los lípidos (lipofílica) y en el agua (hidrofílica). Es semejante a las quimeras, esos seres mitológicos constituidos por dos animales diferentes, como las hidras, mitad serpientes mitad cuadrúpedos, que tienen habilidades y características de ambos seres (figura II.3). De manera semejante, la melatonina es una quimera molecular, soluble en lípidos y soluble en agua. Esta característica le permite cruzar a través de las membranas biológicas libremente, al ser soluble en la bicapa lipídica, que es uno de los componentes principales de la membrana plasmática. Pero la melatonina también es soluble en agua y, por lo tanto, puede difundirse libremente en el componente acuoso del citoplasma. Esto permite que la hormona se distribuya en el interior de sus células blanco y alcance todos los compartimientos intracelulares: el núcleo, las mitocondrias, el citoesqueleto y las membranas intracelulares.

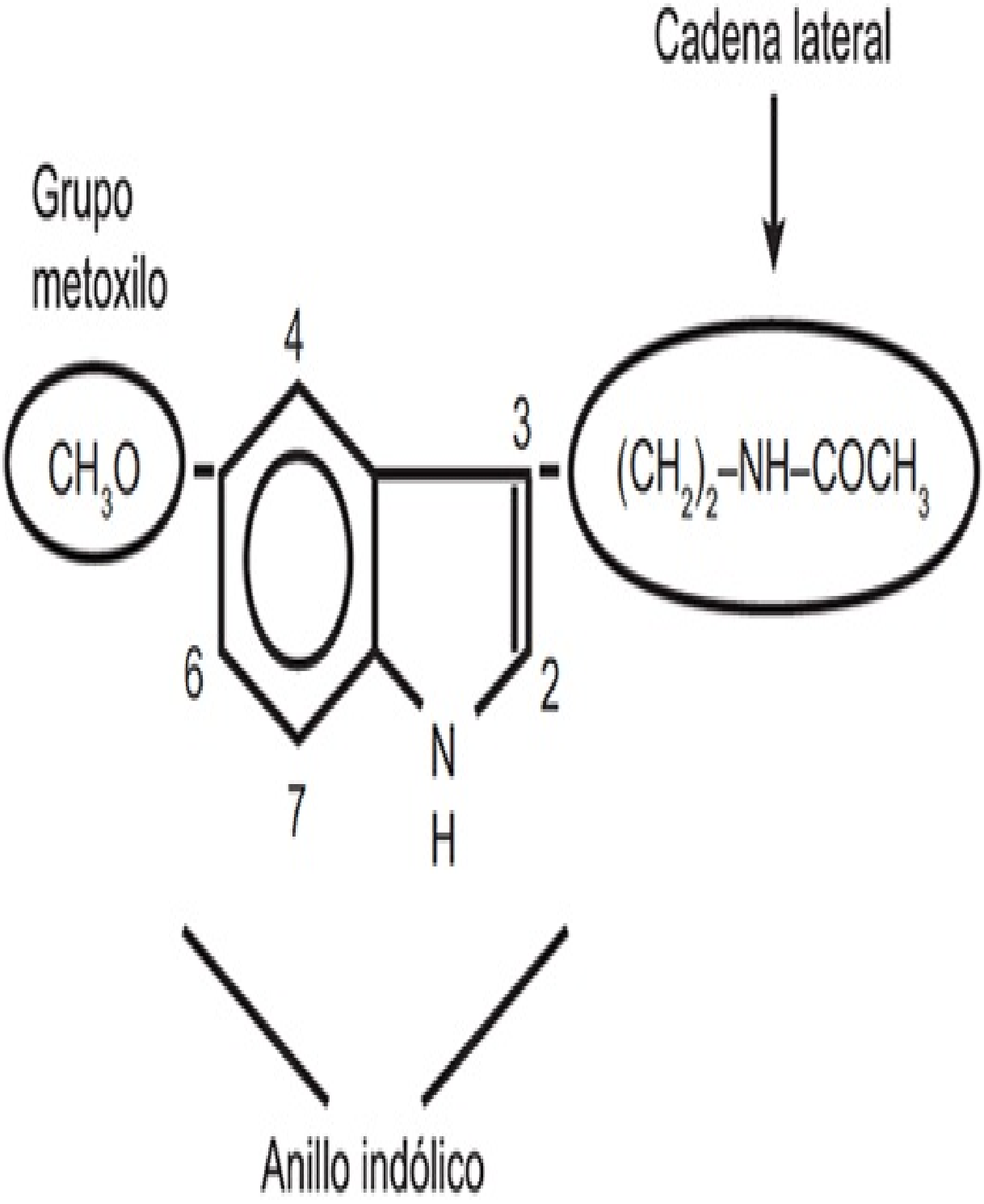

Cadena lateral
Grupo metoxilo
4
3
CH_3O
$(CH_2)_2$–NH–$COCH_3$
6
2
N
H
7
Anillo indólico

FIGURA II.2. Estructura química de la melatonina. Esta molécula está constituida por un anillo indólico, formado por dos anillos de cinco y seis atómos de carbono, por una cadena lateral de dos átomos de carbono y un grupo metoxilo localizado en la posición cinco del anillo indólico.

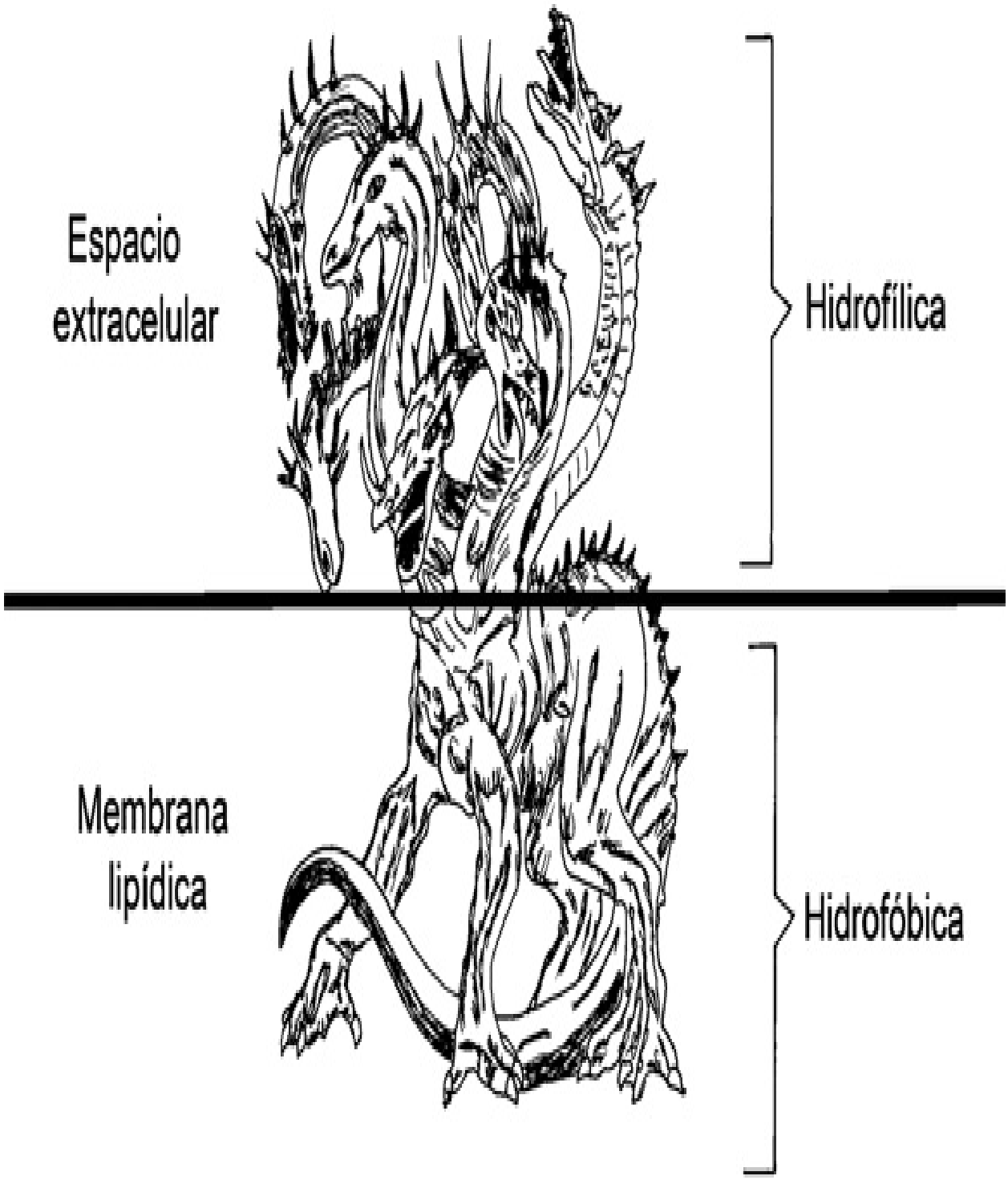

Espacio
extracelular
Hidrofílica
Membrana
lipídica
Hidrofóbica

FIGURA II.3. La melatonina es como una quimera, esos seres mitológicos mitad hombres y mitad caballos, que, por lo tanto, tenían cualidades humanas e hípicas. La melatonina tiene dos características diferentes que en conjunto la hacen una molécula especial capaz de difundirse en las membranas biológicas constituidas por lípidos y de difundirse en el agua en el interior de las células.

LA SÍNTESIS DE LA MELATONINA

La melatonina es producida en los pinealocitos, las células secretoras de la glándula pineal, a partir del triptófano, que es un aminoácido que se ingiere en la dieta y se distribuye por la circulación general. El triptófano es modificado por varias enzimas para producir la serotonina, que se concentra en grandes cantidades en los pinealocitos y que es la precursora más directa de la melatonina (figura II.4). La serotonina se convierte en melatonina gracias a dos modificaciones enzimáticas. La enzima N-acetiltransferasa transfiere un grupo de dos átomos de carbono —el N acetilo de la acetil coenzima A— al anillo indólico de la serotonina. Posteriormente, un grupo metilo es transferido de la S-adenosilmetionina al grupo 5-hidroxi de la N-acetilserotonina por la enzima 5-hidroxindol-O-metiltransferasa para producir la N acetil-5-metoxitriptamina o melatonina. La melatonina así producida en los pinealocitos es vertida directamente a la circulación general y aproximadamente entre 60 y 70% de esa melatonina que circula en el plasma sanguíneo se une a la proteína albúmina. La mayoría de la melatonina producida por la glándula pineal es transformada en el hígado a un metabolito inactivo carente de actividad biológica, por medio de dos reacciones químicas. Primero, la melatonina es hidroxilada en la posición 6 del anillo indólico para producir la 6-hidroximelatonina (figura II.5). Posteriormente, esta sustancia se conjuga con un grupo sulfato para dar origen a la 6-sulfatoximelatonina, o se conjuga con el ácido glucurónico para formar el glucorónido de la 6-hidroximelatonina. Ambas sustancias son excretadas en la orina. Además del metabolismo de la melatonina producido en el hígado, esta hormona puede ser oxidada en el cerebro en una proporción menor; es decir, se transforma a N-acetil-5-metoxi-quinurenamina. Además de la glándula pineal, la melatonina también puede ser producida en otras células del organismo, como las del intestino y las de la retina, y en la glándula de Harder, considerada una glándula lagrimal accesoria en los roedores, en los anfibios y en los reptiles. En el tracto gastrointestinal la producción de la melatonina depende de factores nutricionales; la cantidad de hormona alcanzada en el intestino es aproximadamente mil veces mayor que la encontrada en la glándula pineal. Sin embargo, la melatonina producida en el intestino no contribuye de manera importante a aumentar la cantidad vertida a la circulación general desde los

pinealocitos de la glándula pineal.

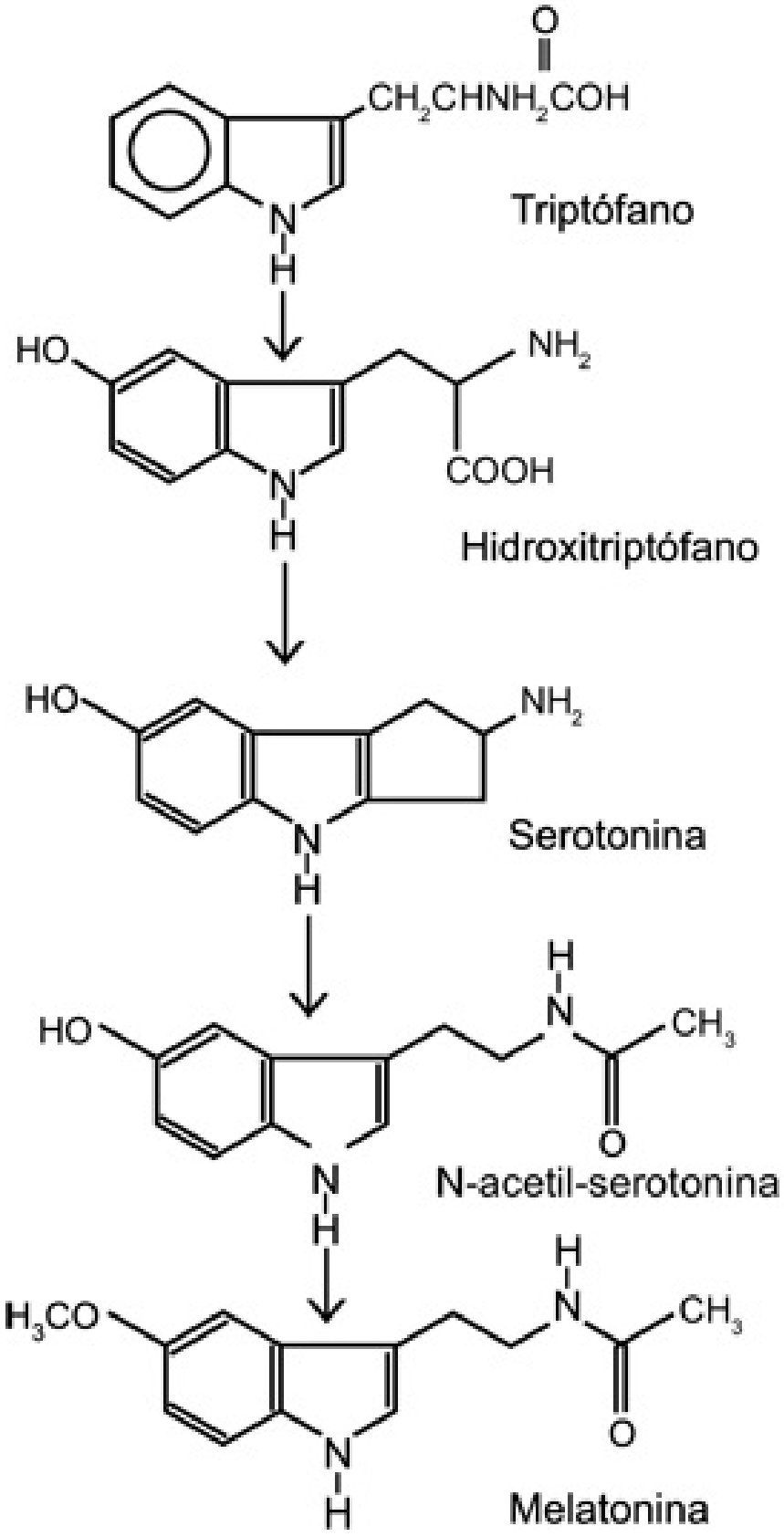
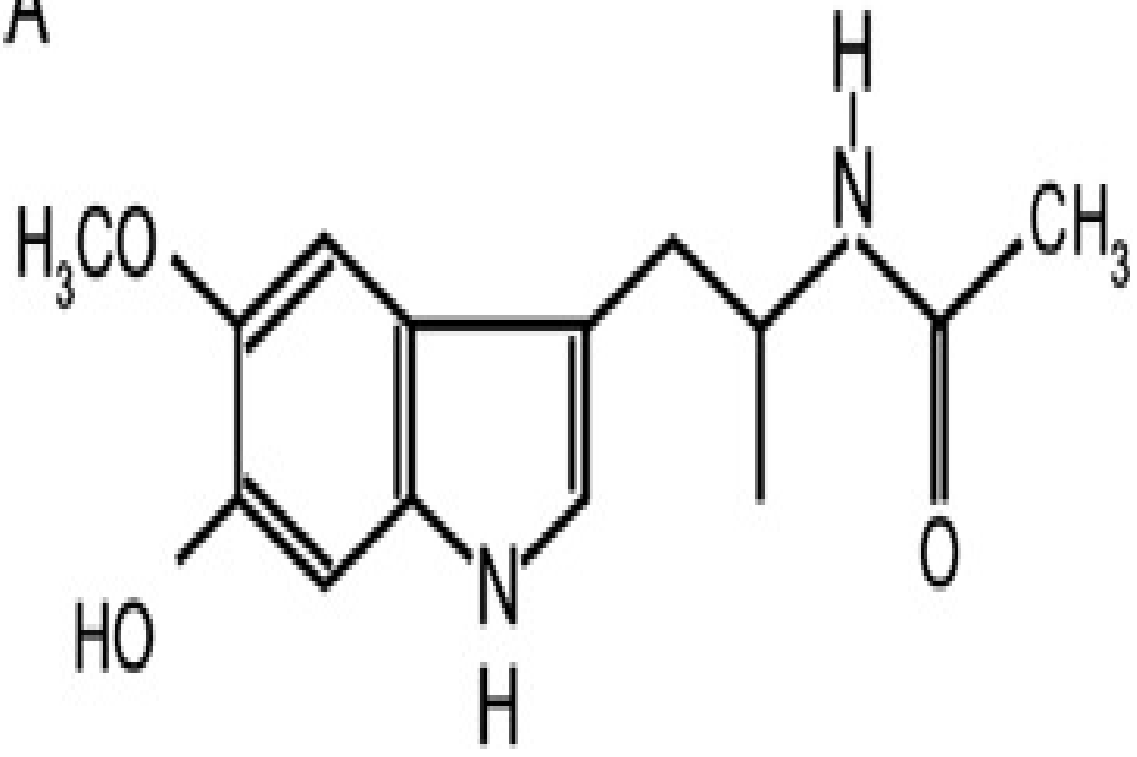

O
CH2CHNH2COH
N
H
Triptófano
HO
NH2
COOH
N
H
Hidroxitriptófano
HO
NH2
N
H
Serotonina
H
N
CH3
HO
O
N
H
N-acetil-serotonina
H
N
CH3
H3CO
O
N
H
Melatonina

FIGURA II.4. La melatonina se sintetiza en los pinealocitos a partir del triptófano que se ingiere con los alimentos. El triptófano es modificado por varias enzimas a serotonina. Esta última indolamina es transformada por la intervención de dos enzimas que transfieren moléculas de un donador a un aceptor: la N-acetiltransferasa transfiere un grupo acetilo a la serotonina y la transferasa de grupos metilo transfiere un grupo metilo a la N-acetil-serotonina para producir la N-acetil-5-metoxitriptamina o melatonina.

A



B

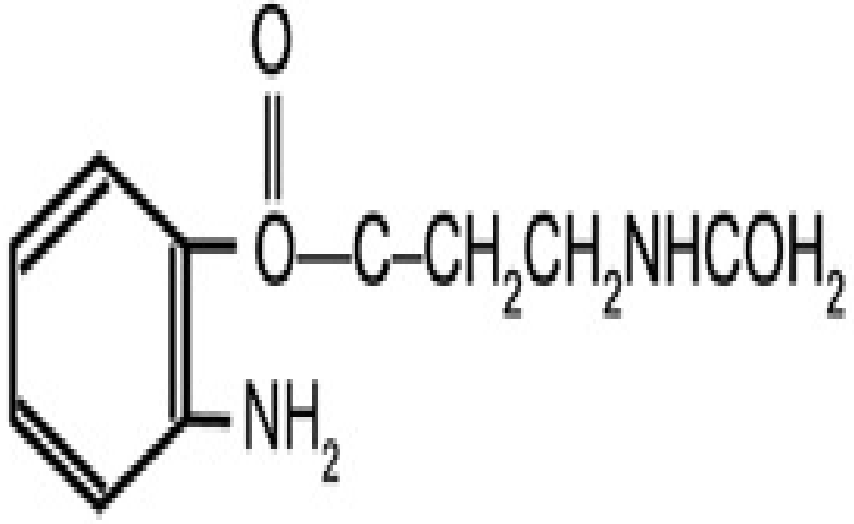


FIGURA II.5. La melatonina se metaboliza principalmente en el hígado a 6-hidroximelatonina, que se conjuga con un grupo sulfato para ser excretada por la orina como 6-sulfatoximelatonina (panel A). En el cerebro, en menor grado, la melatonina es transformada a N-acetil-5-metoxi-quinurenamina (panel B).

LA MELATONINA, UNA MOLÉCULA MUY VIEJA Y BIEN CONSERVADA: “MÁS SABE EL DIABLO POR VIEJO QUE POR DIABLO”

Había una vez un rey que tenía cuatro ministros muy viejos y muy sabios. El rey quería aplicar un impuesto a las medicinas y a los alimentos, pero sus ministros le aconsejaron que no lo hiciera. Por ese motivo el rey los desterró. Cuando se fueron, en el camino observaron las huellas que había dejado un camello. Más adelante se toparon con el dueño del animal, quien les preguntó si lo habían visto. Los cuatro ancianos le dieron una descripción muy detallada del camello. El mercader les dijo: “Sí… es él. ¿Dónde está?” Sin embargo, los ancianos contestaron: “No lo sabemos”. “¡Pero si acaban de hacer una descripción tan exacta del camello que casi puedo decir…!”, exclamó el mercader, pero los sabios, interrumpiéndolo, le contestaron: “No, no lo hemos visto nunca, es sólo una observación, una simple deducción y, por supuesto, la experiencia acumulada de muchos años…”

La melatonina es una molécula muy vieja que se ha conservado durante toda la evolución de los seres vivos; es una molécula sabia porque ayuda a los organismos a adaptarse a su medio ambiente. Ha sido hallada en organismos tan diferentes como las algas o el ser humano. La presencia de la melatonina se ha demostrado en todas las especies estudiadas hasta ahora. Desde organismos unicelulares, como los dinoflagelados y las amibas, hasta organismos pluricelulares como las plantas, los insectos, las aves, los reptiles, los roedores, los canguros y el hombre. Es decir, se ha encontrado en organismos unicelulares y pluricelulares pertenecientes al reino vegetal y también al animal. Desde un punto de vista evolucionista, se ha propuesto que los mecanismos de producción y de recepción de la señal de la melatonina evolucionaron junto con los organismos, en tanto que la estructura química de la molécula y su función principal se conservaron en las diferentes especies para actuar como un sensor meteorológico, una señal indicativa de las condiciones del medio ambiente, como la presión, la temperatura y el ciclo luz-oscuridad. Es decir, que la melatonina no solamente actúa a distancia sobre sus células blanco sino que además lo hace como un mensajero de la oscuridad que sincroniza las células

con su medio, en particular con las condiciones ambientales de la noche o del día (figura II.6).

FIGURA II.6. La melatonina actúa como un mensajero bioquímico de la oscuridad; como se secreta durante la noche, lleva a las células un mensaje que modifica su funcionamiento. En la mañana, con la llegada de la luz del sol, la señal de la melatonina se oculta, ya que sus niveles circulantes en la sangre disminuyen.

LA MOLÉCULA MENSAJERA DE LA OSCURIDAD

A lo largo de su evolución el hombre ha sido fuertemente afectado por la cambiante naturaleza y lo efímero de los fenómenos meteorológicos. Las cosechas, el sustento de la humanidad, podían perderse por un huracán, una granizada o una sequía. El hombre que vivió en la antigüedad se dio cuenta de que el sol era esencial para que las semillas crecieran y se pudieran recoger las cosechas.

Entonces aprendió a temer a la naturaleza, a reconocer lo cíclico en cada fenómeno meteorológico. Lao-Tsé, un filósofo chino que vivió en el siglo VI a.C., transmitió su concepción filosófica sobre lo efímero y lo cíclico de los fenómenos naturales en unas frases del Tao Te King:

Un huracán no dura toda la mañana.

Un aguacero no dura todo el día.

¿Quién hace estas cosas?

El cielo y la tierra.

Si las cosas del cielo y de la tierra

no pueden durar eternamente,

¿cómo las cosas del hombre?

Hoy sabemos que el día y la noche se producen por el movimiento de rotación de la Tierra sobre su eje y que la melatonina es la hormona que se produce en la glándula pineal durante la fase de oscuridad en respuesta a los cambios cíclicos

de la luz ambiental. En la mañana, cuando sale el sol y se incrementa la luz, deja de producirse la melatonina y la cantidad que circula en el plasma sanguíneo disminuye de manera sustancial. Al llegar la noche, cuando se oculta el sol y llega la oscuridad empieza a producirse la melatonina. Por lo tanto, la glándula pineal ha sido considerada como un “transductor neuroendocrino”, ya que transforma un estímulo nervioso originado en la retina por la percepción de la oscuridad en una señal hormonal o química, la melatonina, que le informa al organismo de la cualidad cíclica del día y de la noche. De manera que las respuestas desencadenadas por la hormona en sus células blanco se sincronizan con el ciclo luz-oscuridad de cada día.

LA MELATONINA: UN RELOJ Y UN CALENDARIO

Había una vez un hombre muy viejo, zapatero de oficio, que con los años se iba quedando ciego. El trabajo se le acumulaba y no podía trabajar. Tic, tac, tic, tac, escuchaba el reloj. Cada día se cansaba más. Un día dejó un montón de zapatos sin remendar, pero para su sorpresa al día siguiente ya estaban reparados y listos para ser entregados a sus dueños. Así pasaron varios días y todas las mañanas ocurría lo mismo. El zapatero decidió investigar cómo ocurría aquello y una noche se quedó despierto para develar ese misterio. Entonces descubrió que mientras todos iban a dormir, cuando había llegado la noche y caía la oscuridad, aparecían unos duendes que, alegres y contentos, se ponían a trabajar y a componer los zapatos. Con la salida del sol, se retiraban sigilosamente.

La secreción de la melatonina está relacionada con la duración de la noche. Mientras más larga sea la noche, durará más la secreción de melatonina en la mayoría de las especies. La melatonina actúa como un reloj, pues informa a sus células blanco cuándo llega la noche y cae la oscuridad o bien cuándo sale el sol y aumenta la luz en el medio ambiente (figura II.7). Esto implica que el hombre puede tener una percepción anticipada de los cambios en la luz y en la oscuridad no sólo a nivel consciente, sino también biológico. La actividad de cada una de las células que constituyen el organismo se sincroniza con la oscuridad al recibir la señal de la melatonina, o con la luz cuando declinan los niveles de la hormona en el líquido biológico que las baña.

12
3
6
9
Lun
Mar
Mié
Jue
Vie
Sáb
Dom
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

FIGURA II.7. La melatonina es secretada durante la noche; por lo tanto, actúa como un reloj, pues le indica al organismo si es de día o de noche. También actúa como un calendario, ya que como la producción de melatonina depende de cuánto dura la noche, y ésta es más larga en invierno y más corta en verano, le indica al organismo las diferentes estaciones del año.

La melatonina, además de actuar como un reloj circadiano, también funciona como un calendario porque informa al organismo cuándo se produce el cambio de las estaciones del año, causadas por la rotación de la Tierra alrededor del Sol. En el equinoccio de verano, la Tierra está más cerca del Sol y en consecuencia los días son más largos y las noches más cortas. En contraste, en el solsticio de invierno la Tierra está más alejada del Sol y los días son cortos y las noches largas. Este cambio en la duración de los periodos de luz y oscuridad se traduce en variaciones en la producción de melatonina. En el invierno, la hormona se produce durante un periodo más largo que coincide con una fase de oscuridad más larga. En cambio, en el verano se produce durante un periodo más corto que coincide con una fase de oscuridad más corta.

EL ENLACE ENTRE EL MEDIO INTERNO Y EL MEDIO EXTERNO

Como ya hemos descrito, la melatonina actúa como un mensajero químico que informa al organismo de los cambios de luz-oscuridad. Estos cambios en la duración del periodo de oscuridad son captados tanto por organismos unicelulares como el alga Gonyaulax polyhedra como por el hombre. La Gonyaulax polyhedra es un organismo bioluminiscente (emite luz) que tiene dos flagelos. Éstos le permiten nadar en el mar, pero cuando baja la temperatura y las noches son largas, el alga entra en un proceso de enquistamiento. Los quistes son formas biológicas que permiten a los organismos protegerse de las condiciones adversas del ambiente. En este organismo, la melatonina tiene un ritmo diario de producción que alcanza la máxima secreción durante la noche, como en el caso de los vertebrados, y es la señal que informa a este organismo unicelular de las condiciones adversas del medio y que desencadena el proceso que le permitirá sobrevivir en estas condiciones ambientales. A esta capacidad de sintetizar melatonina en sincronía con el ciclo luz-oscuridad se le llama fotoperiodismo y es sorprendente el paralelismo de este fenómeno a nivel celular, como en el caso de la Gonyaulux, y en organismos más complejos, como en el caso de los mamíferos. Al parecer, con la evolución aumentó el grado de organización de las estructuras que llevan la información de los cambios de luz a las células productoras del mensajero químico, la melatonina, pero no cambió la cualidad intrínseca de la hormona puesto que se conservó su estructura química.

Otro ejemplo de fotoperiodismo es el control de la reproducción de los animales estacionales, así como el incremento de su pelaje en temporada de invierno.

Los roedores han sido utilizados como modelos para estudiar los mecanismos que controlan la reproducción. Cuando aumenta la duración de la producción de melatonina, en el invierno, se ha observado que disminuye el apareamiento de los animales estacionales y se ha demostrado que la melatonina induce la regresión gonadal. Este proceso es reversible. En el verano los animales se aparean y nacen en una estación del año que es más favorable para la sobrevivencia de sus crías. Este hallazgo ha tenido utilidad comercial para la reproducción de animales como los mink, las zorras del ártico y las cabras de

Cachemira. Estas especies se someten a un determinado fotoperiodo o bien se implantan con preparados de melatonina para semejar días cortos con lo cual consiguen aumentar el pelaje de los animales, que se utiliza para la fabricación de ropa de invierno.

LA PRODUCCIÓN DE MELATONINA VARÍA CON LA ESPECIE ANIMAL

El patrón de producción de la melatonina varía con la especie animal. Por ejemplo, cuando llega el periodo de oscuridad, en los hámsters existe un retraso en la producción de melatonina. En cambio en la rata y en el ser humano, cuando anochece, ocurre un aumento gradual en la producción de melatonina, que alcanza un pico máximo de secreción alrededor de las dos de la madrugada, por una caída gradual que alcanza niveles muy bajos a la mañana siguiente. En las ovejas y en la rata algodonera la producción de melatonina crece abruptamente cuando llega el periodo de oscuridad y cesa, también abruptamente, cuando sale el sol. No se sabe cuál es el significado de los diferentes patrones de secreción de melatonina en las diversas especies. Sin embargo, esto podría tener relación con la maquinaria de producción de melatonina, que puede variar en las diferentes especies estudiadas. Cómo se genera el ritmo de producción de melatonina en los mamíferos, ha sido tema de otro libro de esta colección (Los relojes que gobiernan la vida, Raúl Aguilar Roblero). Sin embargo, es importante señalar que en los invidentes, o en los habitantes de la Antártida, donde los periodos de oscuridad duran seis meses, existe un ritmo interno de corrimiento libre en la producción de melatonina, cuya duración es de 25 horas aproximadamente y está desincronizada con las condiciones de luz ambiental y con otros ritmos circadianos.

En el hombre y en otras especies animales, la exposición a la luz suprime la producción de melatonina, y después de 30 minutos de luz, la cantidad de melatonina que circula en el plasma sanguíneo disminuye y alcanza valores semejantes a los que circulan durante el día.

LA MELATONINA: UN TRANSDUCTOR ELECTROQUÍMICO Y UNA BRÚJULA

Además de las influencias del fotoperiodo sobre la síntesis de la melatonina, también se ha observado que las radiaciones electromagnéticas cambian los niveles de producción de esta hormona. El campo electromagnético terrestre es modificado por las tormentas solares, que a su vez son transformadas por la trayectoria del sistema solar alrededor del sol Alción, que forma parte de la constelación de las Pléyades. La producción de melatonina cambia dependiendo de la frecuencia electromagnética que recibe la glándula pineal. Por lo anterior se ha dicho que la glándula pineal, además de ser un transductor neuroendocrino, como ya se mencionó, también es un transductor electroquímico, que transforma una señal provista por la energía electromagnética en una señal química que podría mantener relacionado el medio interno de los organismos con el cosmos.

El doctor Russel Reiter, investigador de la Universidad de Texas, afirma que la melatonina, además de ser un reloj y un calendario, es una brújula. Los animales se orientan en el espacio detectando los cambios sutiles en los campos electromagnéticos que surgen de la tierra. De hecho, la brújula apunta al norte debido a la atracción que sufre por el campo magnético norte. Los cambios estacionales, como ya vimos, modifican la concentración de melatonina en la circulación y se ha sugerido que están relacionados con la “inquietud migratoria” de los animales estacionales. También se ha demostrado que cuando se remueve quirúrgicamente la glándula pineal, las aves no se pueden orientar en el campo magnético terrestre. Sin embargo, si todas las noches inyectamos a esas aves con melatonina, recuperan su capacidad de migración orientada. Este concepto ha sido apoyado por el hallazgo de que las radiaciones electromagnéticas de frecuencia baja, alrededor de 60 Hz, inhiben la producción de melatonina. También los cambios magnéticos inhiben la producción nocturna de la hormona. De tal manera que Reiter, con base en esta evidencia, ha propuesto que la glándula pineal es un órgano que relaciona a los seres vivos con su ambiente en dos dimensiones: la dimensión temporal (circadiana y circanual) y la dimensión espacial.

LA BELLA DURMIENTE DEL BOSQUE: LA PRINCESA QUE PERDIÓ EL RITMO DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA

Había una vez una princesa que habitaba en un país muy lejano. Era muy feliz y desde su nacimiento estuvo rodeada de cuidados. Sin embargo, la maldición de una bruja la sumió en la desgracia. Un día, poco antes de cumplir los 15 años, se pinchó un dedo y cayó en un profundo sueño del cual ya no despertó hasta pasados 100 años. No obstante que llegaba el día, y con el día la luz, la princesa no lograba despertar. Había perdido el ciclo del sueño-vigilia. Un día llegó un príncipe, quien al mirarla tan bella, la besó. En ese dichoso momento, la princesa despertó. Con el arribo del príncipe, la bella princesa volvió a percibir la luz y felizmente recuperó la capacidad de despertar, de dormir, de volver a despertar, para volver a dormir…Y así, la bella princesa y el príncipe vivieron felices por siempre.

En el hombre, la melatonina sincroniza varios ritmos biológicos con el ciclo luz-oscuridad (día-noche). Algunos de estos ritmos son el de la temperatura corporal, el ciclo de la actividad locomotora y el ciclo sueño-vigilia (figura II.8). El ritmo de la temperatura corporal tiene la misma temporalidad que la producción de melatonina. Es decir, la disminución de la temperatura corporal, junto con la máxima sensación de fatiga y una reducción del estado de alerta, coincide con el aumento de la concentración de melatonina que circula en el plasma y con la instalación del sueño.

La participación de la melatonina en la sincronización del ritmo sueño-vigilia se demostró en individuos sanos a quienes se les administró la hormona; se observó que les inducía somnolencia y un estado de relajación y bienestar (elación). La melatonina acorta la latencia al sueño; es decir, el tiempo que transcurre para que una persona dispuesta a dormir presente la primera etapa del sueño, detectada mediante un registro poligráfico. La melatonina también induce somnolencia transitoria cuando se administra durante el día y acrece la propensión del sueño conforme se aumenta la dosis administrada. A la fecha no se han encontrado

efectos secundarios adversos por la administración de melatonina, como los producidos por otros fármacos hipnóticos, como las benzodiacepinas. La melatonina no afecta la memoria ni el tiempo de reacción, ni tampoco el estado de alerta al día siguiente de su administración.

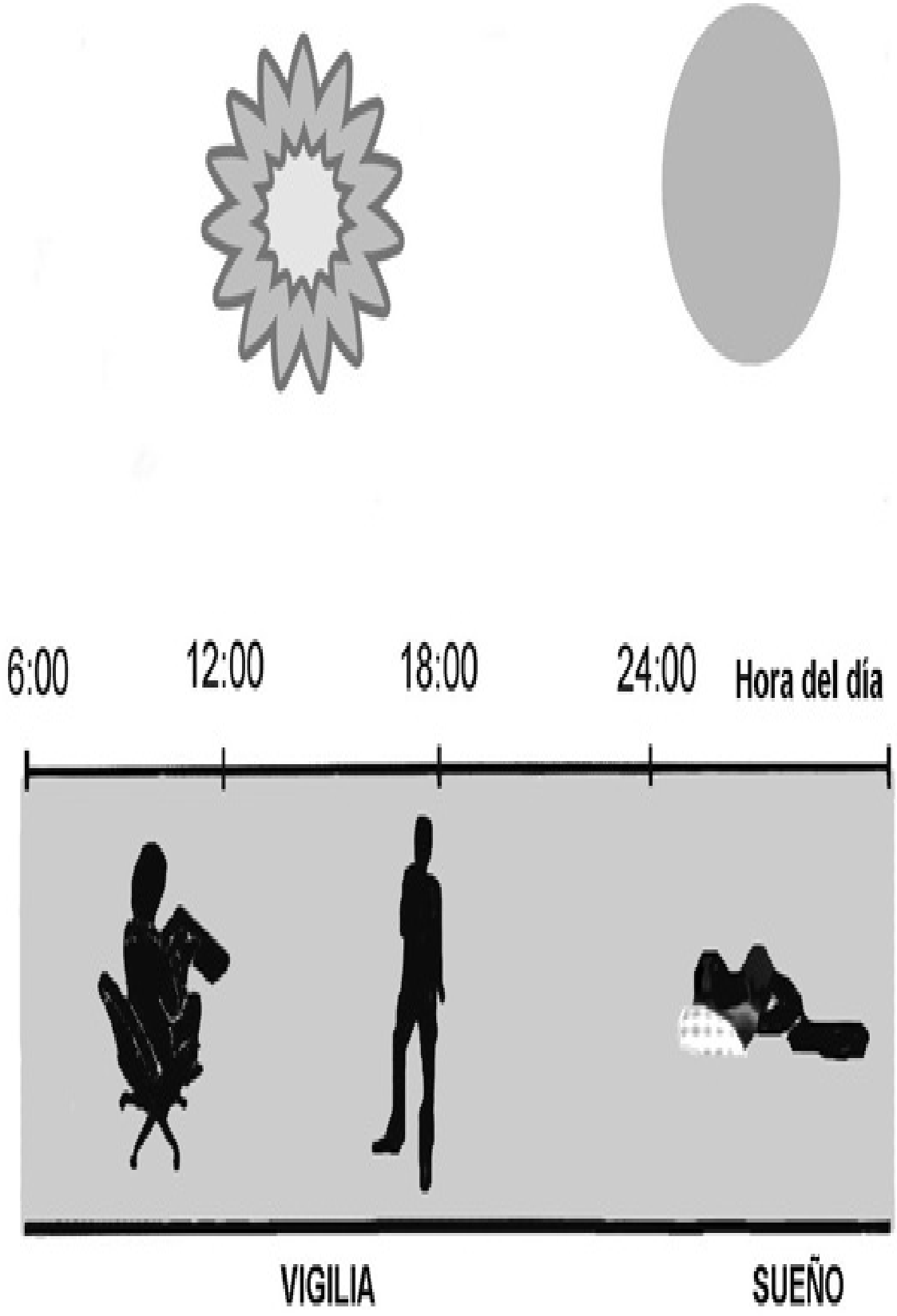

6:00
12:00
18:00
24:00
Hora del día
VIGILIA
SUEÑO

FIGURA II.8. La señal de la melatonina es cíclica y actúa como un sincronizador del ciclo sueño-vigilia. En la imagen se muestra este ciclo. Durante el día el ser humano tiene actividad locomotora. Al llegar la noche la melatonina induce sueño y se inicia el ciclo de dormir.

Desde el punto de vista electroencefalográfico, se distinguen cinco fases del sueño, a saber: fase I o somnolencia; fase II, cuando se instala una actividad electroencefalográfica lenta y de mayor amplitud; fases III y IV, denominadas sueño delta, porque se caracterizan por la ocurrencia continua de esta frecuencia electroencefalográfica, y fase V, del sueño con movimientos oculares rápidos o sueño MOR, durante la cual tienen lugar las ensoñaciones. En condiciones normales, esta secuencia de fases ocurre de manera cíclica aproximadamente cada 90 minutos durante cada noche. En 1974 se descubió que el sueño inducido por la administración de melatonina tiene una organización semejante al sueño normal; es decir, que el orden de aparición y el tiempo de cada una de las fases del sueño no se altera en forma deletérea con la administración de la hormona.

Los estudios que probaron los efectos de la melatonina sobre el sueño se realizaron a mediados del siglo pasado. Hay relatos que indican que Aaron Lerner, el investigador que aisló y purificó la melatonina, se administró 100 mg de la hormona y le produjo somnolencia. Algunos años después, Fernando Antón-Tay, junto con el doctor Augusto Fernández-Guardiola y el doctor José Luis Díaz, administraron 75 mg de melatonina a un grupo de individuos sanos, estudiantes del laboratorio del doctor Fernández, entre ellos José María Calvo y Carlos Contreras. Los estudiantes se durmieron y cuando los despertaron una hora después, dijeron que sentían un estado de extremo bienestar y relajación y que habían tenido sueños muy vívidos, a todo color.

Alrededor de 1990, Richard Wurtman y sus colaboradores demostraron que la melatonina puede inducir sueño con dosis muy pequeñas (0.1 a 0.3 mg). También se ha probado el efecto de la melatonina en pacientes que sufren alteraciones del sueño, aunque no se ha demostrado que alivie a las personas con insomnio severo y crónico. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la melatonina potencializa el efecto de las benzodiacepinas, pues se requiere menor cantidad de estos fármacos para producir sueño. Un fenómeno interesante

es el hecho de que el patrón de secreción de la melatonina en pacientes con alteraciones en el ritmo del sueño-despertar esta desacoplado del ritmo del ciclo sueño-vigilia, y que los niveles de melatonina están disminuidos en pacientes ancianos con insomnio crónico.

A pesar de esta información acerca de la melatonina y el sueño, en la actualidad no se conocen con exactitud los mecanismos de acción a nivel molecular y electrofisiológico, ni los núcleos cerebrales específicos sobre los que actúa la melatonina para producir somnolencia y acortar la latencia de sueño.

RIP VAN WINKLE, UN ALDEANO QUE SE DESFASÓ EN EL TIEMPO: LA MELATONINA COMO UN CRONOBIÓTICO

Había una vez un hombre muy alegre, que jugaba con sus hijos, platicaba con sus amigos y se iba a la taberna a beber ron, cosa que no hacía muy feliz a su esposa. Un día, Rip van Winkle tomó su fusil, se lo echó al hombro y decidió ir a las montañas acompañado de su perro. La gente del pueblo le decía: “No, no, Rip, no vayas. Cuentan que allá en las montañas hay unos duendes. Si te topas con ellos te van a hacer daño”. Pero Rip no hizo caso y se fue de excursión. Atravesó unos parajes hermosos: la cascada, el río. Finalmente llegó la noche y escuchó que lo llamaban: “Rip, Rip van Winkle, uhh… Rip van Winkle…” Sorprendido volteó y descubrió a unos hombrecillos con la nariz muy larga que le ofrecían vino. Como era de carácter alegre, Rip aceptó la invitación, y se pasó la noche entre cantos y risas. Al fin, rendido, se durmió. Rip van Winkle durmió durante 20 años seguidos.

Este personaje del cuento de Washington Irving es un buen ejemplo para ilustrar los fenómenos de desfasamiento de los ritmos biológicos con el ambiente. La actividad biológica de un organismo se produce en fase con el medio externo; como ya se describió, la melatonina es la hormona que sincroniza los ritmos biológicos con el ciclo ambiental de luz-oscuridad. Cualquier perturbación en la secreción de la hormona, ya sea que dure más tiempo su producción, o que se produzca de forma alterada, en un tiempo que no concuerde con las condiciones ambientales, o que se suprima su producción, causará una perturbación en los ritmos. Esto le sucedió a Rip van Winkle, quien se desfasó en el tiempo, y aunque llegó la luz del día, él siguió dormido, y tuvo un síndrome del despertar retrasado; claro, el retraso fue de 20 años. Es posible que personajes de cuentos y leyendas reflejen lo que le sucedía a algunas personas, que dormían demasiado y que, ahora se sabe, podrían haber tenido alteraciones en la producción de la melatonina por la glándula pineal.

Al inicio de la década de los ochenta, en el siglo pasado, se demostró que la

melatonina, cuando se administra a los animales de experimentación, puede cambiar la fase de los ritmos biológicos, o los adelanta o bien los atrasa, dependiendo de la hora en que se administre (figura II.9). También al extirpar quirúrgicamente la glándula pineal de los roedores se produjo una ruptura de los ritmos circadianos en estas especies. En la actualidad se sabe que la melatonina regula los ritmos biológicos en muchas especies de reptiles, aves y mamíferos. La melatonina que no es producida por el organismo y que se administra en una píldora o en una inyección es capaz de reajustar varios ritmos en los vertebrados y de modificar actividades circadianas en plantas y organismos unicelulares. En el hombre la organización de la actividad circadiana también es sensible a la melatonina. La administración oral de la hormona en el ser humano produce el avance de fase de ritmos circadianos como el ritmo de la temperatura corporal, el ciclo sueño-vigilia, los niveles circulantes de cortisol, y el de la secreción de la melatonina misma. La melatonina tiene además un efecto hipotérmico en los humanos y cuando se mantiene a un sujeto en condiciones de luz artificial durante la fase de oscuridad, se produce una desincronización, tanto en el ritmo de secreción de melatonina como en el de la temperatura corporal, razón por la cual la privación de sueño o mantener a una persona bajo luz continua causa serios trastornos en el funcionamiento normal del organismo.

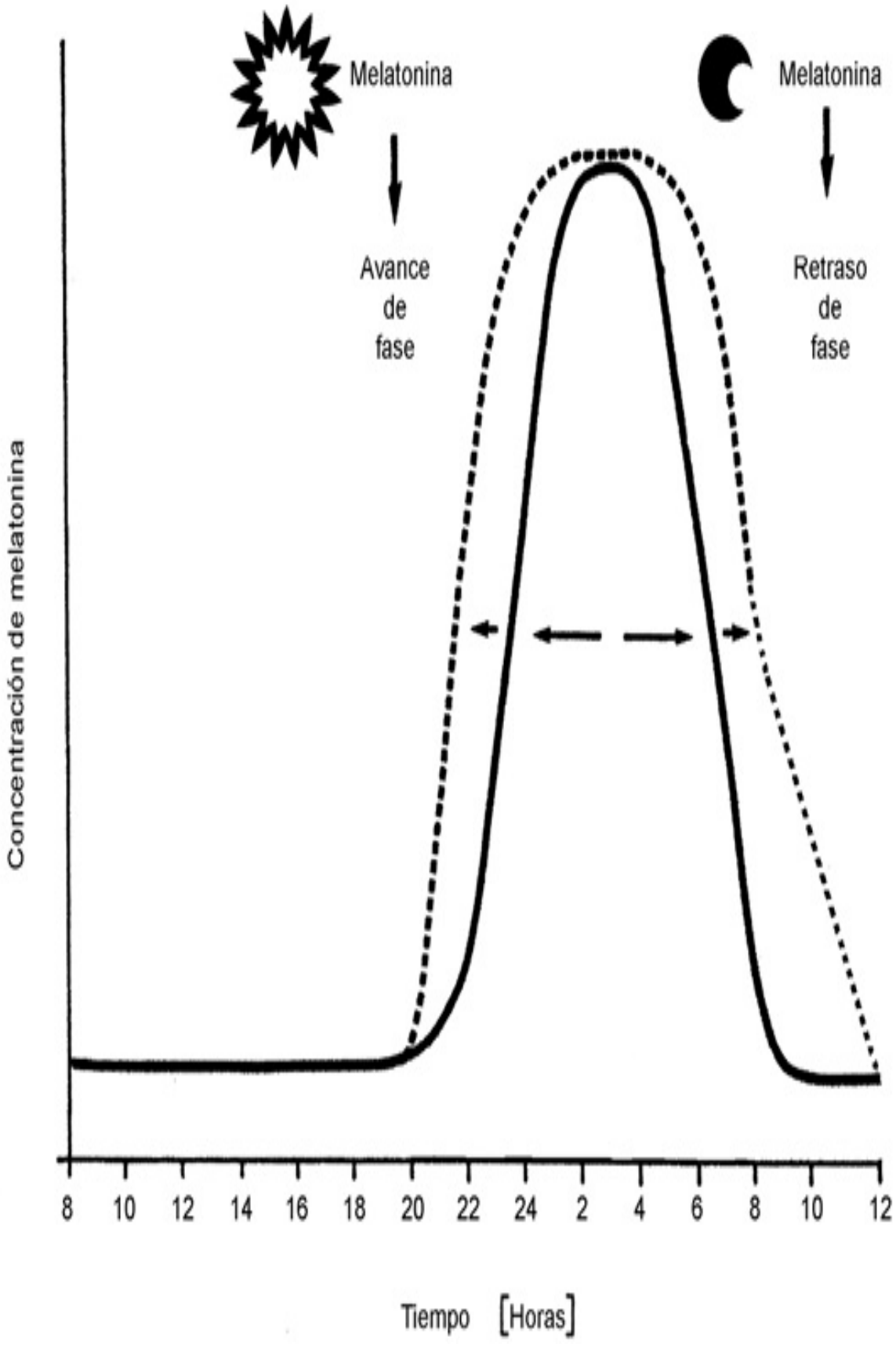

Melatonina
Melatonina
Avance
de
fase
Retraso
de
fase
Concentración de melatonina
8
10
12
14
16
18
20
22
24
2
4
6
8
10
12
Tiempo [Horas]

FIGURA II.9. La melatonina puede adelantar o retrasar los ciclos biológicos dependiendo del tiempo en que se administra. Por ejemplo, si se administra antes de que se produzca naturalmente, ciclos biológicos como el de la temperatura corporal se adelantan. En cambio, si se administra cuando empieza a declinar su producción, la señal de la melatonina retrasa los ciclos circadianos.

Los resultados de estos estudios propiciaron que muchos investigadores concluyeran que la melatonina es un cronobiótico; esto es, un compuesto químico capaz de modificar el periodo de tiempo con el que se presenta una actividad biológica. Es decir, es el estímulo químico necesario para reajustar en el tiempo una determinada función biológica que está desincronizada. Por sus propiedades cronobióticas, se ha sugerido que la melatonina puede ser útil en el tratamiento de algunos trastornos del sueño, como el síndrome retardado del dormir o el síndrome de fase adelantada del dormir.

Cuando se descubrió que la melatonina participa en la regulación de los ritmos circadianos en el hombre, varios grupos de investigación se dedicaron a la tarea de explorar su acción en el tratamiento de las manifestaciones clínicas cuando hay ruptura de ritmos circadianos. Los desórdenes en los ritmos circadianos se pueden presentar por factores intrínsecos como ceguera, trastornos mentales o asociados con alguna enfermedad neurodegenerativa. También se pueden presentar por factores extrínsecos como cambios en las circunstancias y el ambiente que rodea al sujeto: la inversión del horario que experimentan los trabajadores nocturnos y los causados por el cambio rápido de varios husos horarios al viajar en avión (síndrome jet-lag) en el que el reloj interno del viajero marca el horario del lugar de procedencia, por lo que le resulta difícil conciliar el sueño en la noche del país que está visitando cuando el reloj de su cuerpo le dice que es mediodía y que es la hora de comer (figura II.10).

FIGURA II.10. El jet-lag es un síndrome que se produce cuando se atraviesan varios husos horarios en un periodo corto de tiempo. Este fenómeno ocurre en un viaje aéreo trasatlántico; los pasajeros sufren una desincronización entre la hora del día y la cantidad de luz y el ciclo de sueño, la temperatura corporal, etcétera.

Los viajeros que sufren del síndrome jet-lag experimentan durante varios días —además del insomnio en los periodos de sueño, fatiga y somnolencia diurnas— dolor de cabeza, escasa coordinación motora, disminución de las habilidades cognitivas, desorientación, etc. Josephine Arendt, una investigadora inglesa, se ha dedicado a estudiar la utilidad de la melatonina para aliviar el síndrome de jet-lag. En varias investigaciones, la doctora Arendt solicitó voluntarios entre los miembros de las tripulaciones de aviones transcontinentales para que tomaran la melatonina y analizar sus efectos sobre los ritmos biológicos. Los resultados que obtuvo y los hallazgos de otros investigadores pueden ser descritos en términos generales como sigue: en viajes hacia el este se ha sugerido un pretratamiento de uno a tres días con melatonina administrada durante las tardes previas al viaje, seguido de un tratamiento de cuatro días después del vuelo administrando la melatonina por las noches (10:00 p.m.). Cuando el trayecto se realiza hacia el oeste se ha sugerido que la melatonina se administre después del viaje en avión.

En el caso de los trabajadores nocturnos, los síntomas que se presentan incluyen perturbaciones en el sueño, fatiga crónica, propensión a errores, gastritis y úlceras gástricas. Muchos de estos síntomas ocurren asociados con la ruptura de los ritmos circadianos como resultado de comer o dormir fuera de fase con los ritmos basales, por la incapacidad de adaptación de los ritmos endógenos a un ritmo impuesto. En estos trabajadores se ha observado que los perfiles de concentración de melatonina en el plasma están desfasados de siete a ocho horas. El tratamiento reportado para los trabajadores nocturnos consiste en la administración de melatonina, adelantada o retrasada al tiempo de secreción normal, para inducir un cambio de fase en el ritmo de secreción de melatonina y, por lo tanto, una readaptación a un nuevo ritmo circadiano. En la figura II.9 se muestra un esquema sobre el efecto que tiene la administración de melatonina exógena en la amplitud del perfil de secreción de la hormona. La administración de melatonina adelantada o retrasada con respecto al tiempo de secreción fisiológica causa un incremento en la amplitud del pico de secreción endógeno;

por lo tanto se puede adelantar o retrasar la señal que sincroniza los diferentes ritmos en el organismo. Otra forma de reajustar los ritmos circadianos es suprimir la síntesis de melatonina con la luz. Se sabe que en menos de 30 minutos de exposición a la luz se inhibe la síntesis de melatonina. La cantidad de luz para suprimir la producción de melatonina en la noche varía con la especie animal, la hora y exposiciones previas a la luz. En los humanos, 2 500 lux suprime completamente la producción de la hormona. La cantidad de luz con que alumbramos las casas es de alrededor de 100 a 500 lux y se ha descrito que intensidades más bajas a los 2 500 lux son suficientes para suprimir parcialmente la producción de melatonina y desfasar los ritmos circadianos en el ser humano. Recomendación: si no puede dormir no utilice una luz intensa; trate de descansar en la oscuridad.

BIBLIOGRAFÍA

Antón-Tay, F., J. L. Díaz y A. Fernández-Guardiola (1971), “On the Effect of Melatonin upon Human Brain. Its Possible Therapeutic Implications”, Life Science 10: 41-50.

Cardinali, D. P. (1981), “Melatonin: A Mammalian Pineal Hormone”, Endocrine Reviews 2: 327-346.

———, L. I. Brusco, S. P. Lloret y A. M. Furio (2002), “Melatonin in Sleep Disorders and Jet-Lag”, Neuroendocrinology Letters 1: 9-13.

———, A. M. Furio, M. P. Reyes y L. I. Brusco (2006), “The Use of Chronobiotics in the Resynchronization of the Sleep-waken Cycle”, Cancer Causes Control 17: 601-609.

Hardeland, R., I. Balzer., B. Poeggeler, B. Fuhrberg, H. Uria, G. Behrmann, R. Wolf, T. J. Meyer, R. J. Reiter (1995), “On the Primary Functions of Melatonin in Evolution: Mediation of Photoperiodic Signals in a Unicell, Photooxidation, and Scavenging of Free Radicals”, Journal of Pineal Research 18: 104-111.

Reiter, R. J. (1993), “The Melatonin Rhythm: Both a Clock and a Calendar”, Experientia 49: 654-664.

III. Barba Azul, el depredador interno o los radicales libres

LA MELATONINA, UN POTENTE ANTIOXIDANTE, EL RECURSO PROTECTOR QUE TODOS LLEVAMOS DENTRO

Al doctor Russel Reiter

Un día Barba Azul le dijo a su joven esposa: “¡Querida! voy a salir, sé libre y recorre el castillo a tu antojo. Aquí están las llaves de todas las puertas, puedes abrir cualquier habitación, menos la que corresponde a esta pequeña llavecita”. Dicho esto, Barba Azul montó su caballo y se fue. La curiosidad mataba a la esposa de Barba Azul; inquieta, daba de vueltas y vueltas, hasta que, finalmente, en un impulso se levantó y comenzó a buscar hasta dar con la puerta que abría la llavecita. Abrió y, oh sorpresa, encontró a siete mujeres muertas. “¡Estoy perdida —exclamó llena de terror—, mi esposo me va a matar! ¡Debo huir! ¡Llamaré a mis hermanos para que me protejan!”

Dice Clarissa Pinkola Estés, en su libro Mujeres que corren con los lobos, que todos llevamos un loco depredador interno que siembra la destrucción a su paso. Ese depredador está en el inconsciente y se pone de acuerdo con los múltiples depredadores externos: los sujetos sin escrúpulos que matan y destruyen, como Barba Azul. ¡Qué impresionantes son los paralelismos que encontramos en la naturaleza, en los cuentos de hadas, en la vida cotidiana, en el análisis de nuestra psique y en el campo de la biología!

Todos llevamos un depredador interno que nos ataca. Ese depredador son los radicales libres que dañan nuestros tejidos. Todos tenemos dentro impulsos que, si no controlamos, nos ponen en peligro, como los radicales libres —moléculas

de oxígeno y nitrógeno altamente reactivas— que actúan como depredadores, ya que deterioran nuestros tejidos, las células y las moléculas estructurales que forman nuestras células, causando con el tiempo la degeneración tisular y la muerte (figura III.1). Todos, además, estamos expuestos a moléculas o a agentes infecciosos que están en el ambiente, que nos dañan, como el Barba Azul del cuento.

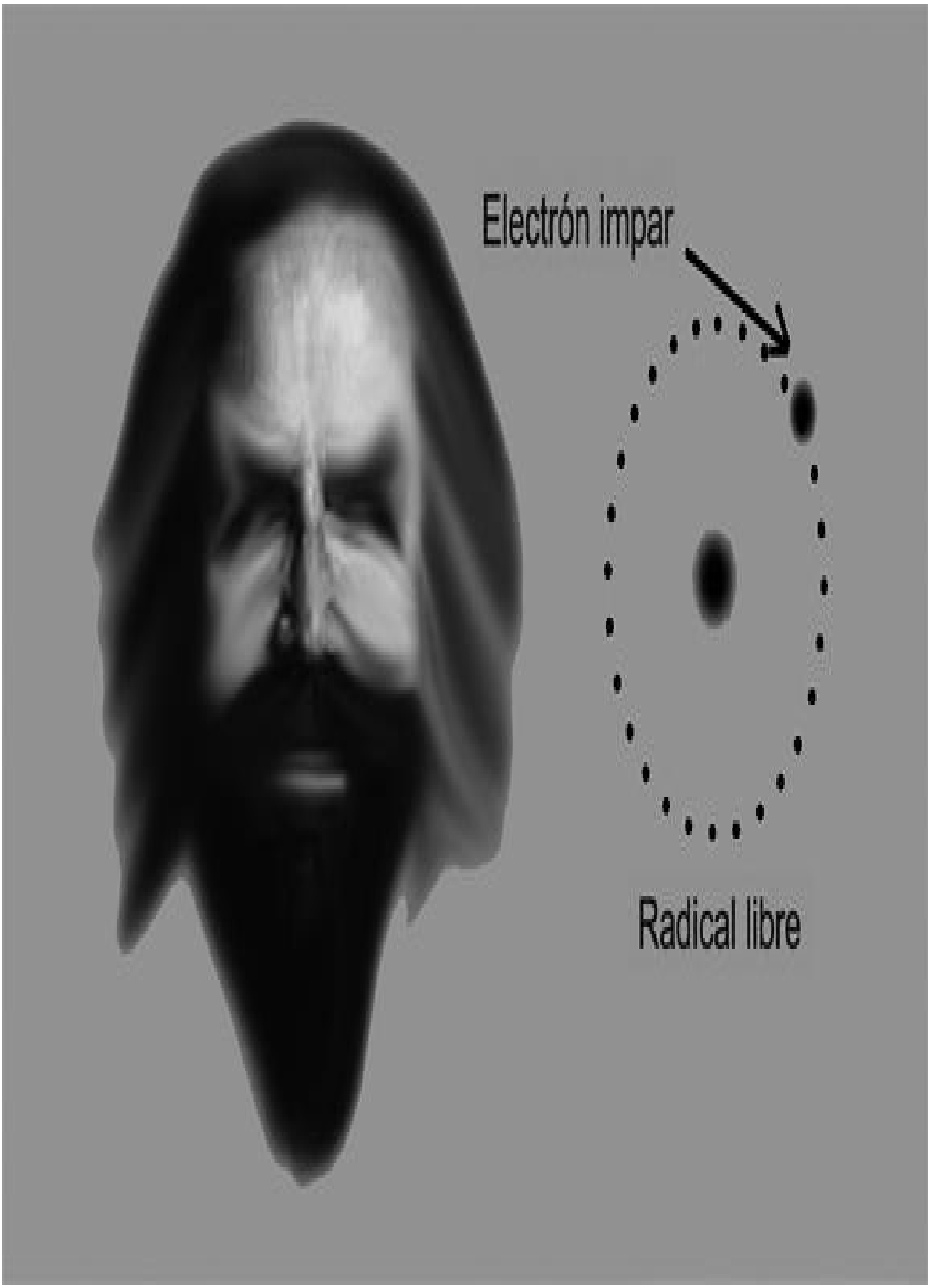

Electrón impar
Radical libre

FIGURA III.1. Barba Azul, el personaje del cuento, dañaba a quienes lo rodeaban, como los radicales libres que tienen un electrón impar, altamente reactivo, daña las macromoléculas, las células y los tejidos.

También todos llevamos dentro ese recurso interno que nos protege del daño generado por las moléculas altamente reactivas y que funcionan como antioxidantes. Una de estas moléculas es la melatonina, el antioxidante endógeno que nos permite reparar el daño causado por estos radicales libres o moléculas prooxidantes y que estimula nuestro sistema inmune, cuya función es protegernos de las infecciones causadas por las bacterias y los virus.

LOS RADICALES LIBRES: EL DEPREDADOR INTERNO

Los radicales libres son moléculas pequeñas que modifican químicamente las macromoléculas de nuestros tejidos y en consecuencia los desgastan. Son nuestro Barba Azul interno que, con su acción continuada, deterioran el organismo, lo van minando. Los radicales libres tienen un electrón impar en su orbital externo y reaccionan con otras moléculas por su capacidad de compartir ese electrón con los grupos amino, hidroxilo, carboxilo, etc., de las macromoléculas estructurales que constituyen la célula, como el ácido desoxirribonucleico (ADN), las proteínas y los lípidos de las membranas. Los radicales libres tienen la capacidad de difundirse e interaccionar con otras moléculas, por lo que existe una interrelación persistente entre éstas que origina una reacción en cadena, como la que ocurre en las reacciones de peroxidación de los lípidos. Muchos radicales libres se generan a partir del oxígeno. Algunas de las especies reactivas o radicales libres identificadas como dañinas para los tejidos en las células animales son el radical hidroxilo (.OH), el superóxido ($O2^-$), el radical peroxilo (OO.), el peróxido de hidrógeno (O2) y especies del nitrógeno como el óxido nítrico, el peroxinitrito ($ONOO^-$), etc. (figura III.2). La asociación de los radicales libres con el daño generado en células, tejidos y órganos se llama estrés oxidativo. Las amenazas verbales del cuento de Barba Azul fungen como el estrés oxidativo que asocia la amenaza psicológica con el terror manifiesto en la esposa de Barba Azul.

anión superoxido O_2^-

anión peroxinitrito $ONOO^-$

radical peroxilo $HO_2^\bullet$

radical hidroxilo $^\bullet OH$

ácido nítrico $NO^\bullet$

FIGURA III.2. Especies reactivas de oxígeno o radicales libres que reaccionan con los grupos amino, hidroxilo y carboxilo de las macromoléculas celulares.

“¡Sé libre en el castillo!”, le dijo Barba Azul a su esposa…

En el organismo los radicales libres se alojan en las células. Las mitocondrias son quizá los organelos donde se genera la mayor cantidad de especies reactivas de oxígeno, debido a que se lleva a cabo la síntesis de ATP (un compuesto de alta energía) mediante reacciones de oxidorreducción en la cadena respiratoria (figura III.3). En las neuronas se produce óxido nítrico, que es un compuesto altamente reactivo que actúa como neurotransmisor. Si bien este compuesto tiene una función de neurotransmisión importante en el cerebro, su exceso produce daño cerebral. También existen radicales libres en el núcleo de la célula que dañan el ADN. En la membrana plasmática se generan compuestos de ácidos grasos que se producen por la oxidación en las membranas, llamados lipoperóxidos. Existen proteínas en el interior de las células que actúan manteniendo el equilibrio oxidorreductor intracelular porque tienen sitios en su molécula en los cuales se unen los radicales libres. Una de estas moléculas es la proteína cinasa C, que tiene un sitio al que se une el zinc y los radicales libres. Otras moléculas, como la calmodulina, tienen la metionina en su secuencia de aminoácidos, que es susceptible de ser oxidada, y participa de esta forma en mantener el estado oxidorreductor (redox) de la célula.

Los radicales libres o moléculas prooxidantes no sólo se producen en el interior de las células como resultado de las reacciones bioquímicas que son parte del metabolismo celular, sino también por agentes que están en el ambiente, como la luz ultravioleta, los productos tóxicos de desecho de las grandes industrias, y el estilo de vida moderno y agitado que genera estrés psicológico (figura III.4). Los radicales libres son depredadores externos que van minando el organismo por una continuada exposición. Con la edad, la cantidad de radicales libres se incrementa y, a la inversa, los mecanismos de defensa para combatir el estrés oxidativo disminuyen. Esto trae como consecuencia un proceso acelerado de daño a los órganos y a los tejidos y la instalación de la enfermedad. Sin embargo,

a pesar de que existen estas especies de oxígeno altamente reactivas que nos amenazan, el organismo cuenta con recursos internos que actúan como antioxidantes y que nos defienden de esa amenaza.

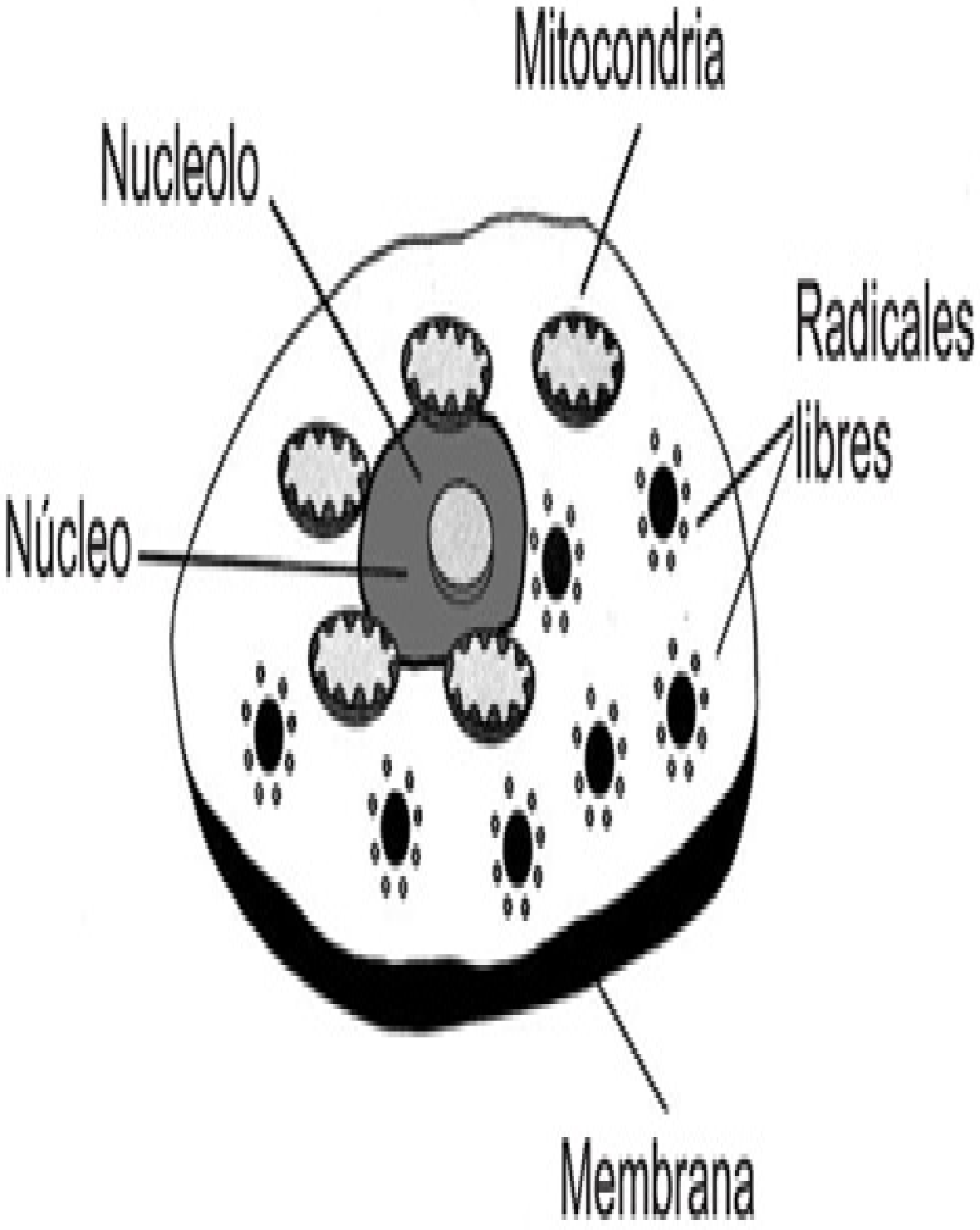
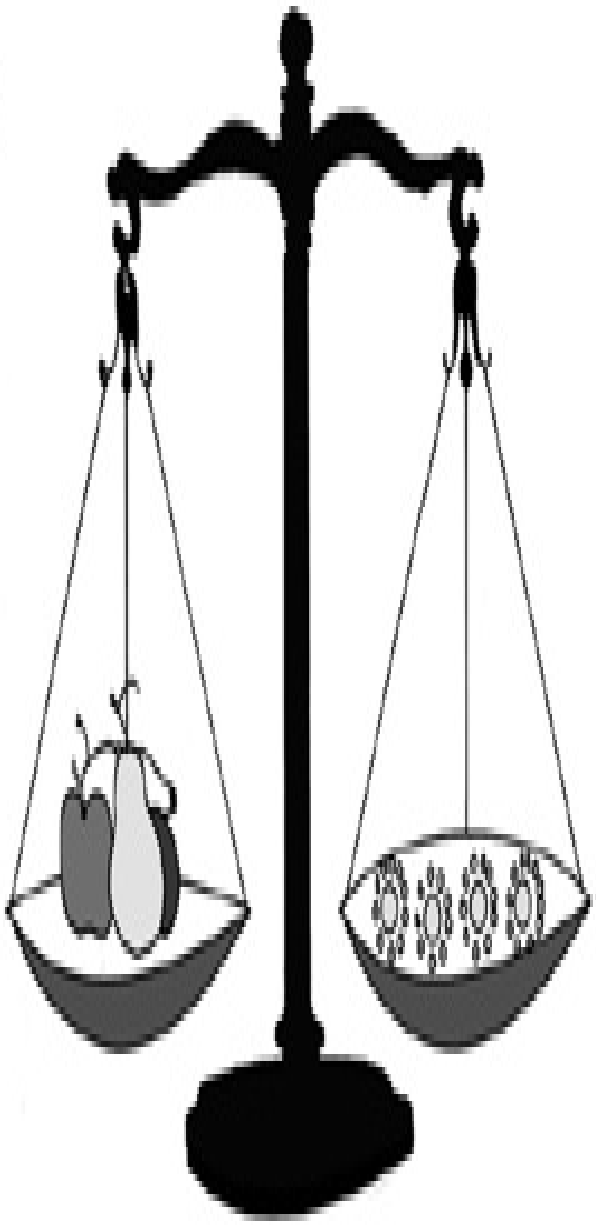

Mitocondria
Nucleolo
Radicales
libres
Núcleo
Membrana

FIGURA III.3. Los radicales libres son compuestos altamente reactivos que se producen en las células como parte del metabolismo celular. En particular, en las mitocondrias se genera una gran cantidad de estos compuestos durante el proceso de producción del compuesto de alta energía ATP.



Vitamina C y E
Carotenoides
Flavonoides
Fenoides
Selenio
Ferritina
Ácido úrico

Antioxidantes

Contaminantes ambientales
Radiación de luz UV
Metabolismo celular
Inflamación
Hábitos adictivos (consumo de alcohol y tabaco)

Radicales libres

FIGURA III.4. Los radicales libres también son producidos por agentes ambientales físicos y psicológicos que generan estrés. Para contrarrestar el efecto perjudicial de estos radicales libres existen compuestos antioxidantes como las vitaminas, las proteínas que forman parte de las células, así como la calmodulina y la melatonina, que mantienen el equilibrio oxidorreductor del organismo.

EL RECURSO INTERNO: LA MELATONINA

¡Estoy perdida! —exclamó llena de terror la esposa de Barba Azul—. ¡Mi esposo me va a matar! ¡Debo defenderme!

Hace más de una década, el grupo de trabajo del doctor Russel J. Reiter, investigador que ha dedicado toda su vida al estudio de la glándula pineal y de la melatonina, encontró con el método de espectroscopía de resonancia de electrones, que la melatonina tiene una actividad reductora química muy potente; es decir, una capacidad antioxidante y, por lo tanto, es capaz de neutralizar los radicales hidroxilo altamente reactivos. Además, esta indolamina puede actuar en conjunto con otros antioxidantes como la vitamina E y la C. En los años siguientes se demostró que la melatonina y otros derivados indólicos y metabolitos del triptófano son capaces de captar e inactivar los radicales libres.

La melatonina tiene en su estructura residuos O-metil y N-acetil. Estos componentes le confieren características amfifílicas, que le permiten disolverse en el agua y también en los lípidos. Esas características le atribuyen a la hormona la propiedad de difundirse hacia el interior de las células y entonces actuar como un antioxidante en todos los compartimientos subcelulares, como el citoplasma, el núcleo, la membrana plasmática y en las mitocondrias. En la última década se han realizado múltiples estudios para determinar el grado de protección que ejerce la melatonina en diversos modelos experimentales. Estos modelos incluyen el daño al ADN de las células con el safrol, una sustancia tóxica que produce cáncer; la inducción de cataratas en ratas experimentales privándolas de glutatión, un antioxidante natural; la exposición de las células a radiaciones o al paraquat, un pesticida tóxico, así como la exposición de animales de experimentación a la toxina bacteriana que causa el choque tóxico, etc. Con estos experimentos se ha sugerido que la melatonina, mediante la captura de los radicales libres, es capaz de proteger las células de todo el organismo del daño generado por diferentes agentes, físicos o químicos, que producen especies reactivas de oxígeno. Además, se ha descrito que en células

de mamífero, la melatonina no sólo protege del daño causado por los radicales libres sino que esta capacidad se ha conservado a través de la evolución, pues la hormona capta radicales libres en células vegetales y aun en el alga unicelular Gonyaulux polyhedra.

En la época del neolítico, la Tierra tenía una gran actividad geológica y había una enorme cantidad de tormentas solares y altos niveles de radiación ultravioleta, de tal manera que los organismos, para poder sobrevivir, tuvieron que desarrollar sistemas de protección interna y de amortiguamiento para protegerse de las condiciones adversas del ambiente. Una de estas defensas es la melatonina, que actúa como un antioxidante y que, como ya se mencionó, se conservó con la evolución, como lo demuestra la presencia de la hormona en organismos unicelulares, primitivos y conservados.

Los mecanismos de interacción entre los radicales libres y la melatonina se han descrito parcialmente. La melatonina tiene propiedades oxidorreductoras debido a que posee en su estructura un anillo aromático rico en electrones que le permite funcionar como un donador de electrones. La hormona dona un electrón localizado en el grupo amino del anillo indólico y otro electrón localizado en el grupo amino de la cadena alifática, de tal manera que cada molécula de melatonina capta dos radicales libres (figura III.5). Uno de los productos de oxidación que se deriva después de que la melatonina interacciona con el radical libre peróxido de hidrógeno es la N-acetil-N-formil-5-metoxi-quinuramina. Este compuesto es aún más potente que la melatonina en su capacidad para captar los radicales libres. Se ha demostrado que algunos precursores de la melatonina y otros catabolitos también tienen la capacidad de captar radicales libres. Recientemente se ha identificado un derivado químico de la melatonina, que es producto de su interacción con dos grupos hidroxilo. Este metabolito de la melatonina se llamó 3-hidroximelatonina cíclica y es excretado en la orina de los mamíferos. La cantidad excretado de este compuesto varía con la concentración de melatonina, producida por el organismo, con la administrada exógenamente y con el estado de oxidación que tiene un organismo, por lo cual se le ha considerado como un indicador (biomarcador) del grado de estrés oxidativo al que ha sido sometido un organismo, así como un indicador clínico del estado de oxidación de un sujeto que padece una enfermedad que cursa con niveles altos de radicales libres.

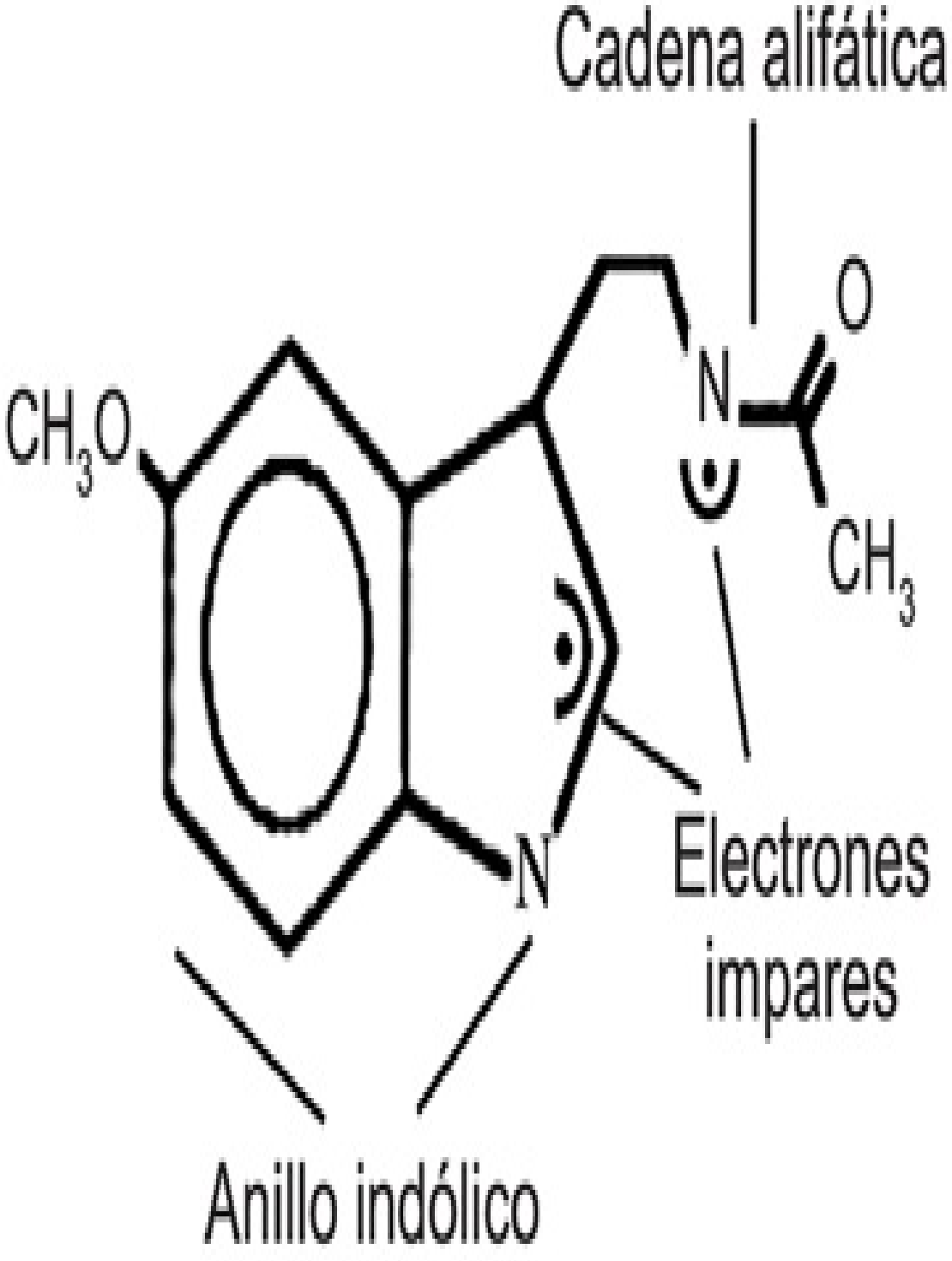

Cadena alifática
O
N
CH_3O
CH_3
N
Electrones
impares
Anillo indólico

FIGURA III.5. La melatonina actúa como un captador de radicales libres porque tiene dos electrones desapareados localizados en el grupo amino del anillo indólico y en el grupo amino de la cadena alifática. Estos electrones tienen afinidad por los compuestos de oxígeno altamente reactivos o radicales libres.

La influencia de la melatonina sobre el balance de oxido-rreducción de las células eventualmente puede afectar vías sensibles, como la síntesis del ADN, la activación enzimática, la expresión selectiva de genes, la regulación del ciclo celular, así como la respuesta inflamatoria. En los humanos las concentraciones de melatonina en la sangre se correlacionan con el balance de oxidorreducción de esta última.

Entonces, la esposa de Barba Azul, al verse amenazada, llamó a sus hermanos para que lucharan contra Barba Azul y la protegieran del daño que éste le podía causar.

Además de la melatonina, sustancia que se produce en el interior del organismo y que protege contra el daño generado por los radicales libres, existen recursos adicionales internos de protección contra la amenaza de las especies altamente reactivas de oxígeno. Las células producen enzimas como la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa, la superóxido dismutasa y la catalasa. La producción de estas enzimas es estimulada por la melatonina las cuales actúan transformando los radicales libres en moléculas inactivas, que pierden la capacidad de dañar los tejidos. Estas enzimas remueven las especies altamente reactivas de oxígeno antes de dañar las células o previenen la formación de compuestos tóxicos. Se ha demostrado que la melatonina provoca el incremento en la producción de estas enzimas antioxidantes, así como un aumento en su actividad durante la noche, que es el momento en que también aumenta la cantidad de la hormona que circula en la sangre. Asimismo, en el organismo existen enzimas que favorecen la oxidación, como la enzima óxido-nítrico-sintasa, cuya actividad es inhibida por la melatonina en el cerebelo y en el hipotálamo, dos importantes regiones cerebrales que regulan el equilibrio y la

liberación de hormonas sexuales, respectivamente. El óxido nítrico, que es un gas producido por la óxido-nítrico-sintasa, es muy tóxico. En condiciones de isquemia neurológica, que se puede presentar en accidentes vasculares cerebrales, la melatonina puede actuar para proteger el cerebro del daño generado por los radicales libres, estimulando la actividad y la producción de las enzimas antioxidantes.

LA AMENAZA SILENCIOSA: EL ESTRÉS PSICOLÓGICO

La esposa de Barba Azul se quedó aterrada al descubrir a siete mujeres muertas en la habitación prohibida.

El miedo que experimentó la esposa de Barba Azul al encontrar a siete mujeres muertas es una forma de estrés psicológico (figura III.6). Las amenazas veladas de Barba Azul a su esposa son una forma de producir estrés psicológico. Hoy en día se sabe que esta forma de estrés se transforma en una cascada de reacciones bioquímicas que generan los radicales libres, nuestros depredadores internos.

Estímulo
estresante

FIGURA III.6. El estrés psicológico produce gran cantidad de radicales libres. En animales de experimentación sometidos a situaciones de miedo y angustia se demostró la presencia de grandes cantidades de radicales libres en la circulación general (sangre).

Una característica del estrés psicológico es que es silencioso. No nos percatamos del estrés en el que vivimos porque estamos inmersos en un mundo de presiones y habituados a ese estilo de vida. Sin embargo, los contrastes permiten establecer las diferencias, y en ellos se basa la experimentación científica. Los contrastes permiten establecer las diferencias entre un control y los problemas que se someten a las variables experimentales que el investigador prueba. Los contrarios, luz-oscuridad, largo-corto, frío-caliente, permiten conocer los opuestos y, por lo tanto, las diferencias. Entonces, los resultados se pueden analizar en función de los contrastes que se establecen entre el control y la muestra.

Un experimento que ilustra bien cómo el estrés psicológico puede pasar inadvertido es el que relata el antropólogo Gregory Bateson en uno de sus libros. Este experimento empírico consistió en colocar una rana en un recipiente con agua a temperatura ambiente. Las ranas son poiquilotermas; es decir, que ajustan su temperatura corporal al medio ambiente. La temperatura del agua se fue incrementando gradualmente, de medio grado centígrado en medio grado centígrado, hasta que llegó un momento en que el agua empezó a hervir. La rana hirvió y murió, ya que no pudo establecer las diferencias en la temperatura debido a que el cambio fue muy gradual, de 20 grados a 90 grados (figura III.7). La incapacidad para percibir los contrastes le impidió desarrollar una conducta de escape y por lo tanto sobrevivir. Este ejemplo ilustra lo que puede pasar con el estrés psicológico. En la vida cotidiana estamos sujetos a situaciones de estrés y no nos damos cuenta cómo se va incrementando día tras día. Sentimos agobio, vamos perdiendo la creatividad y nuestra relación con los otros se va mermando. Hoy sabemos que el estrés psicológico genera radicales libres y que el estrés oxidativo es una amenaza silenciosa e inadvertida que causa daño neuronal y abate la respuesta inmune.

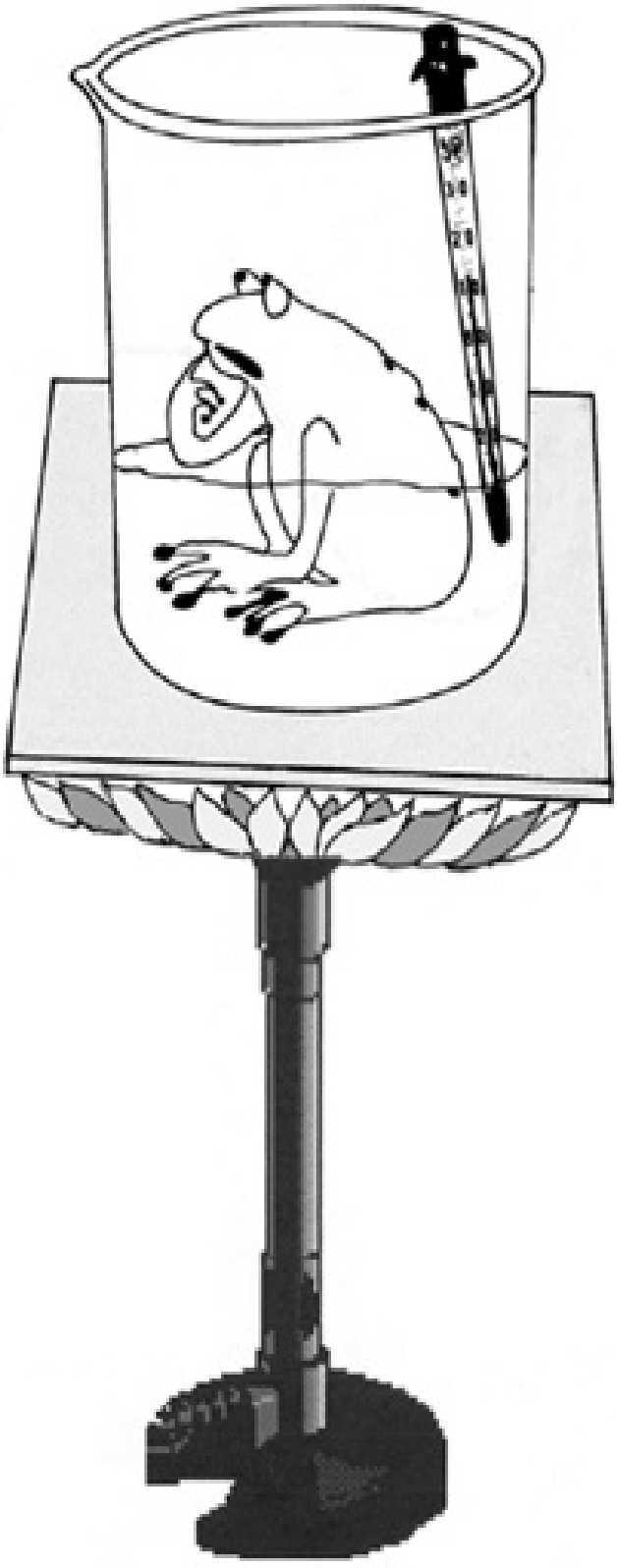


FIGURA III.7. Esquema representativo del experimento empírico descrito por Gregory Bateson en el que una rana es sometida a cambios graduales de temperatura, de tal manera que se adapta y no percibe el peligro al que está expuesta. Esto mismo ocurre con el estrés psicológico al que está expuesto el ser humano.

Dijo la esposa de Barba Azul: “Tengo que sobrevivir, voy a huir”.

Aunado a los depredadores externos, como la luz UV, las radiaciones electromagnéticas causadas por las tormentas solares, etcétera, el hombre del Paleolítico también desarrollaba estrés psicológico y, por ende, estrés oxidativo. Desde esta etapa primaria en la evolución del hombre ya estaban presentes los depredadores externos y los depredadores internos, generados por reacciones bioquímicas, pero también por los pensamientos de angustia. Una pregunta que hay que responder es si el estrés psicológico ha aumentado con el uso de la tecnología y la globalización. En la época moderna, el hombre ha dejado de ser hombre, individuo, y se ha convertido en un número, en una cosa. Dígame: ¿cuál es el número de trabajos que ha publicado, a cuántas distinciones se ha hecho acreedora? Dígame: cuánto, cuánto tiene, para asignarle un valor a usted. Por supuesto que la desvalorización del individuo causa estrés psicológico y tal vez es diferente del estrés que sufría el hombre en la época del Paleolítico, pues existen evidencias de que el hombre en esa época vivía un promedio de 150 años. En la actualidad, debido a este fenómeno de “cosificación del hombre”, existen grandes índices de estrés y, por lo tanto, de generación de radicales libres.

El conocimiento acerca del estrés psicológico como un factor que propicia la generación de radicales libres se obtuvo utilizando ratas como modelo experimental: se les sometió a estrés psicológico colocándolas en una plataforma rodeada de agua o bien en una caja inclinada. Cuando en esas ratas estresadas se midió la cantidad de radicales libres que tenían en el plasma, en las membranas de los eritrocitos, en el líquido cefalorraquídeo y en las membranas de los linfocitos, se descubrió que la cantidad de lipoperóxidos, el malondialdehído y el

4-hidroxialquenal, que son indicadores de la cantidad de radicales libres por ser compuestos químicos que se forman al reaccionar con las moléculas altamente reactivas de oxígeno, estaban significativamente aumentados con respecto a los niveles obtenidos en ratas mantenidas en condiciones normales no estresantes. También en el ser humano se ha visto que el estrés psicológico se asocia con un aumento del estrés oxidativo. En la saliva y en el plasma de sujetos sometidos a estrés emocional o con depresión se ha visto que aumenta la cantidad de radicales libres, así como la actividad antioxidante. Esta última actividad se mide a través de la función de enzimas como la superóxido dismutasa, la glutatión transferasa, etcétera, encargadas de la remoción de las moléculas de oxígeno altamente reactivas en el plasma y en el interior de las células. También se ha estudiado el efecto del estrés psicológico sobre la cantidad de radicales libres medidos, como lipoperóxidos, en el cerebro del ratón y de la rata. Para hacer este estudio se utilizó el paradigma de las cajas comunicantes. Los ratones, en estas condiciones ambientales, mostraron en el cerebro un aumento importante en la cantidad de lipoperóxidos, medidos como ácido tiobarbitúrico en este caso.

LOS MECANISMOS DE PROTECCIÓN INTERNA CONTRA LOS RADICALES LIBRES PRODUCIDOS POR ESTRÉS PSICOLÓGICO: LA MELATONINA, UNA HORMONA PSICOSENSIBLE

Y Buda se sentó a meditar debajo del árbol del conocimiento, vació su mente de pensamientos y finalmente, después de varias semanas, alcanzó la iluminación y encontró que no desear impide el estrés psicológico y alivia el sufrimiento

Contar con mecanismos celulares y bioquímicos que permitan contrarrestar y neutralizar el efecto dañino generado por las especies altamente reactivas es muy importante. Como ya se señaló, la melatonina es una de las moléculas que, al ser producida por el organismo, actúa como protector endógeno contra el daño generado por los radicales libres. Una relación que es importante mencionar es la que existe entre la meditación, la filosofía budista y la melatonina (figura III.8). Los budistas meditan y vacían su mente de pensamientos; alcanzan una buena calidad de vida porque cultivan una filosofía antiestrés. Uno de los principales preceptos del budismo es observar los sucesos con desapego, dejando que fluyan los acontecimientos. El discernimiento tiene un papel muy importante aquí, pues hay que distinguir entre lo que le corresponde a uno y lo que no. Si un simpatizante de la filosofía budista no se explica lo que pasa, entonces se lo atribuye al karma: a toda acción sigue una reacción; por lo tanto, lo que ocurre es el efecto causado por un acontecimiento previo. Con esta filosofía los budistas aceptan los acontecimientos, en su búsqueda por lograr la paz psicológica. Los pensamientos negativos constituyen un estresante interno que retroalimenta la generación de radicales libres. Por medio de la meditación se eliminan estos depredadores que todos llevamos dentro.

FIGURA III.8. Los budistas practican la meditación y vacían su mente de pensamientos. Esta práctica los lleva a la relajación y sus niveles de melatonina aumentan con respecto a la de los sujetos no meditantes.

Un experimento interesante que se realizó en relación con la melatonina, el protector endógeno contra los radicales libres, es el de la cuantificación de los niveles de esta hormona en una población de sujetos que practicaban la meditación, ya sea la meditación trascendental Sidhi u otro tipo de meditación. Se descubrió que los niveles de melatonina, que son máximos a la medianoche en el plasma circulante, fueron mayores en el grupo de meditantes con respecto a la población de control no meditante. En el budismo se dice: “Eres lo que piensas, habiendo llegado a ser lo que pensaste”. Esto es muy sabio. Si nos llenamos de pensamientos viciados y autotorturantes nos convertimos en autogeneradores de estrés psicológico, de radicales libres y de daño a nuestros tejidos, que nos llevan al deterioro y, por lo tanto, a perder calidad de vida. Sin embargo, así como es posible que autogeneremos radicales libres por pensamientos que nos producen estrés, también es posible que aumentemos la producción de melatonina, ese captador de radicales libres que se produce en el interior del organismo en forma natural, al vaciar la mente de pensamientos y alcanzar el estado de no pensamiento que forma parte de la meditación. De hecho, en una muestra de pacientes que tuvieron cáncer, se demostró que viven más tiempo, que tienen una mejor calidad de vida cuando meditan y que sus niveles de melatonina habían aumentado en relación con una muestra de pacientes que no meditaban. Con base en estas observaciones realizadas en el Centro Médico de la Universidad de Massachusetts en 1995 se propuso por primera vez la hipótesis de que los niveles de melatonina aumentaban con la práctica de la meditación. Como ya se había demostrado desde hacia mucho tiempo que la producción de melatonina era fotosensible, es decir, sensible a la luz, el grupo de investigadores de la mencionada universidad propuso que la producción de la hormona podía ser también psicosensible; esto es, susceptible de ser cambiada con los pensamientos. Se escogió una muestra de ocho mujeres que regularmente meditaban y otras ocho mujeres que no lo hacían y se colectaron muestras de orina de toda la noche de las mujeres que participaron en el estudio, para determinar los niveles de la 6-sulfatoximelatonina, el metabolito de la melatonina excretado en la orina. Se encontró que las mujeres que

meditaban, que además eran miembros del programa de relajación y de reducción del estrés de la Universidad de Massachusetts, tenían mayores niveles del metabolito de la melatonina excretado en la orina. Este estudio apoyó el concepto de que existe una conexión entre la mente y el cuerpo. La relajación alcanzada a través de la meditación estimula la producción del antioxidante endógeno, la melatonina, y además reduce el estrés y la generación de radicales libres, protegiendo de esta manera el daño a los tejidos y mejorando la calidad de vida.

En la antigüedad, el hombre pensaba que existía una integración entre la mente y el cuerpo. En el siglo XVII, con la filosofía cartesiana se generó una división entre el ser psíquico y el ser corporal. Recientemente, las evidencias obtenidas por estudios bioquímicos realizados en el campo que estudia la relación entre el cerebro y el sistema inmune, la neuroinmunología, indican que existen moléculas que se generan en el cerebro y que interaccionan con el sistema inmune periférico y viceversa. Por lo tanto, lo que pensamos también tiene un efecto en el sistema inmune, deprimiéndolo o estimulándolo.

LA MELATONINA Y EL SISTEMA INMUNE

La guerra es un asunto de importancia vital para el Estado, es la provincia de la vida y de la muerte, el camino que lleva a la supervivencia o a la aniquilación.

El arte de la guerra, SUN TZU

Los depredadores externos (las circunstancias de vida, las presiones en el trabajo, etc.) hacen alianzas con los depredadores internos (el estrés psicológico, la angustia) y en conjunto aniquilan a los organismos. Uno de los efectos del estrés psicológico es que provoca la depresión del sistema inmune, que nos protege de las enfermedades causadas por agentes infecciosos. El sistema inmune está formado por células especializadas en la defensa, los linfocitos, que actúan como soldados y que nos protegen de los invasores, los virus y las bacterias (figura III.9). Entre las armas que utiliza el organismo, producidas por los linfocitos T, se encuentran los anticuerpos, que son proteínas que reconocen y atacan a los agentes infecciosos. Otro tipo de células encargadas de devorar al enemigo (fagocitar) son los macrófagos, pero también hay unas células, a las cuales se les conoce como células asesinas naturales, que participan en el sistema de defensa del organismo.

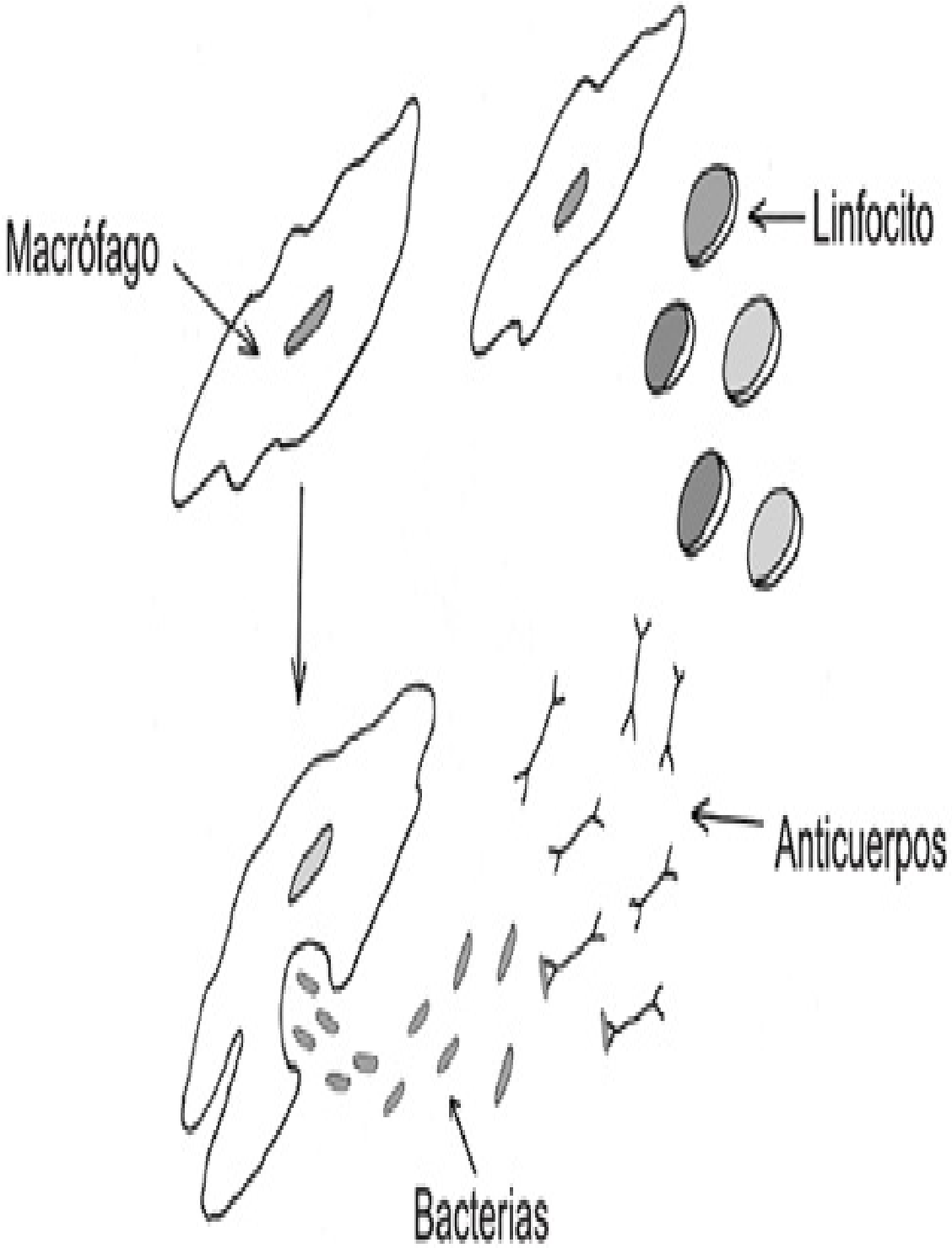

Macrófago
Linfocito
Anticuerpos
Bacterias

FIGURA III.9. Esquema representativo de las células del sistema inmune. Los macrófagos ante un agente infeccioso se activan y son capaces de fagocitar a esos agentes bacterianos y virales; los linfocitos T producen anticuerpos que reconocen sitios específicos en las bacterias y los virus.

El efecto del estrés psicológico sobre el sistema inmune ha sido estudiado en un modelo de ratas sometidas a estrés crónico inducido por la administración de choques eléctricos en las extremidades. En estos animales se midió la producción del superóxido (un tipo de especie reactiva de oxígeno) por los macrófagos alveolares, la actividad proliferante de los linfocitos y la lisis de las células asesinas naturales. Se encontró que los choques eléctricos inducían estrés psicológico en estos animales, junto con un aumento en la producción de radicales libres, así como la disminución de las capacidades de defensa a través de la inhibición de la capacidad de multiplicación de los linfocitos, de la capacidad fagocítica de los macrófagos, y de la producción de anticuerpos específicos para inactivar a los agentes infecciosos. Otro de los efectos del estrés psicológico es que disminuye la cantidad de melatonina producida por la glándula pineal y que circula en la sangre.

A finales de la década de los ochenta tres investigadores del Instituto Cantonale de Patología en Suiza, Georges Maestroni, Ario Conti y Walter Pierpaoli, demostraron que la melatonina es una hormona que estimula el sistema inmune y que actúa como un agente antiestrés. Estos investigadores inocularon ratones con el virus de la encefalitis o con el virus atenuado y los sometieron a condiciones de estrés ambiental causándoles ansiedad. A un grupo de estos ratones les inyectaron melatonina y a otro un placebo. Los resultados de este estudio indicaron que los ratones estresados e inoculados con la cepa virulenta de la encefalítis sobrevivieron en un porcentaje mayor que los que fueron inyectados con el placebo. También se demostró que la melatonina aumenta la inmunidad en ratones normales y que suprime el efecto inhibidor del estrés agudo sobre la producción de anticuerpos, la disminución del peso del timo y la resistencia viral. En estos efectos de la melatonina se ha involucrado al sistema opioide endógeno.

En el laboratorio es posible deprimir el sistema inmune con la administración de

fármacos; es decir, mediante la inyección de un compuesto químico a animales de experimentación. Es el caso del cortisol, que se utilizó como herramienta experimental para deprimir el sistema inmune y determinar si la melatonina era capaz de bloquear este efecto. Se descubrió que la melatonina normalizaba la producción de anticuerpos y se restablecía el funcionamiento normal del sistema inmune en los animales tratados con cortisol. Otro método para corroborar que la melatonina estimula el sistema inmune fue inhibir la síntesis de esta hormona de manera funcional mediante la exposición de animales de experimentación a luz continua, o bien con medios farmacológicos, por ejemplo, con la inyección de compuestos antagonistas de la noradrenalina, como el propanolol. Los resultados obtenidos indican que la inhibición de la melatonina circulante se correlaciona con una depresión del sistema inmune y que la administración nocturna de la hormona aumenta la formación de anticuerpos.

Los linfocitos T, favorecedores de la médula ósea, son otras de las células del sistema inmune sobre las que actúa la melatonina. Estos linfocitos, cuando son estimulados por la hormona, producen la interleucina 4, que actúa sobre las células del estroma de la médula ósea, las cuales, a su vez, al ser estimuladas, liberan factores hematopoyéticos que actúan aumentando la producción de linfocitos. Los linfocitos T también liberan péptidos opioides, que a su vez estimulan a los linfocitos vecinos y a las células del timo para que se multipliquen y produzcan anticuerpos.

Otro modelo en que se han estudiado los efectos de la melatonina sobre el sistema inmune es el choque endotóxico experimental. Éste se utiliza para reproducir en el laboratorio la crisis que se presenta con la septicemia en algunas enfermedades causadas por bacterias y en pacientes que padecen sida y otras enfermedades que cursan con depresión del sistema inmune. En el caso del choque inducido con lipopolisacáridos, la melatonina tiene un efecto protector en ratones que fueron inyectados con una dosis letal de este compuesto. Mientras que en los pacientes cuyo sistema inmune está inhibido, aunque los resultados son prometedores y la melatonina ha mostrado un efecto protector, se necesitan muchos más estudios clínicos controlados y multicéntricos para obtener una respuesta concluyente.

La evidencia anterior indica que la melatonina es un compuesto que actúa como un neuroinmunomodulador. Casi al mismo tiempo que el grupo de trabajo de Georges J. Maestroni estudiaba los efectos de la melatonina sobre el sistema inmune, alrededor de 1987, se acuñó el término psiconeuroinmunomodulación

en Dubrovnik, antes Yugoslavia y ahora Croacia. Esta disciplina está dedicada a estudiar las interacciones, en diferentes niveles funcionales y morfológicos, entre los sistemas inmune, endocrino, conductual y nervioso, y ha tenido avances considerables en el campo de la oncología. En particular, se sabe que la melatonina puede ejercer un efecto antitumoral (oncostático) a través de la modulación y la liberación de sustancias que regulan la respuesta inmune: las citocinas. Este compuesto también tiene efectos directos sobre las células tumorales que crecen desordenadamente. En las células MCF-7, que son células obtenidas originalmente de un tumor de mama humano, la melatonina inhibe su crecimiento. Además, por estudios clínicos efectuados en Italia se ha demostrado que cuando se administra esta hormona a pacientes con tumores sólidos, tienen una mejor calidad de vida y la enfermedad progresa más lentamente.

En estudios realizados en modelos animales y en algunos casos clínicos se ha demostrado que este compuesto inhibe la formación de tumores secundarios o metástasis, que se generan del tumor primario. Las células tumorales se desprenden, viajan por el torrente sanguíneo y a distancia, lejos del tumor primario, forman el tumor secundario. Es importante mencionar aquí que las células tumorales generan una gran cantidad de radicales libres, los cuales son promotores del crecimiento celular y de la formación de metástasis. La melatonina capta los radicales libres en las células tumorales y provoca que pierdan su capacidad de invasión y que se adhieran mucho más al sustrato, impidiendo el desprendimiento de un émbolo de células que se dividen sin necesidad de anclarse al sustrato y que generan tumores a distancia. Estos resultados son prometedores. Sin embargo, hay mucho más trabajo por hacer para neutralizar el efecto tóxico de los radicales libres. Barba Azul, en el cuento, es un depredador clásico que equivale al depredador bioquímico que todos llevamos dentro, el cual se pone de acuerdo con los depredadores externos del medio ambiente y que en conjunto producen enfermedad y hasta la muerte.

BIBLIOGRAFÍA

Carrillo-Vico, A., J. M. Guerrero, P. J. Lardone y R. J. Reiter (2005), “A Review of the Multiple Actions of Melatonin on this Immune System”, Endocrine 27: 189-200.

Hardeland, R., R. J. Reiter, B. Poeggeler y D. X. Tan (1993), “The Significance of the Metabolism of the Neurohormone Melatonin: Antioxidative Protection and Formation of Bioactive Substance”, Neuroscience and Biobehavior Reviews 17: 347-357.

Leon, J., D. Acuña-Castroviejo, R. M. Sainz, J. C. Mayo, D. X. Tan y R. J. Reiter (2004), “Melatonin and Mitochondrial Function”, Life Sciences 75: 765-790.

Reiter, R. J. (1993), “Interactions of the Pineal Hormone Melatonin with Oxygen-Centered Free Radicals: A Brief Review”, Brazilian Journal of Medicine, Biological Research 26: 1141-1155.

——— (2004) “Mechanisms of Cancer Inhibition by Melatonin”, Journal of Pineal Research 37: 213-214.

Reiter, R. J., D. X. Tan, J. C. Mayo, R. M. Sainz, J. Leon y Z. Czamocki (2003), “Melatonin as an Antioxidant: Biochemical Mechanisms and Pathophysiological Implications in Humans”, Acta Biochim Polonica, 50: 1129-1146.

Rodríguez, C., J. C. Mayo, R. M. Sainz, I. Antolin, F. Herrera, V. Martin y R. J. Reiter (2004), “Regulation of Antioxidant Enzymes: A Significant Role for Melatonin”, Journal of Pineal Research 36: 1-9.

Russel, J., R. J. Reiter, D. X. Tan, D. Acuña-Castroviejo, S. Burkhard y M. Karbownik (2000), “Melatonin: Mechanisms and Actions as an Antioxidant”, Current Topics in Biophysics 24(2): 171-183.

Tan D. X., R. J. Reiter, L. C. Manchester, M. T. Yan, M. El-Saw, R. M. Sainz, J.

C. Mayo, R. Kohen, M. Allegra y R. Hardeland (2002), “Chemical and Physical Properties and Potential Mechanisms. Melatonin as a Broad Spectrum Antioxidant and Free Radical Scavenger”, Current Topics in Medicine Chemistry 2: 181-197.

Tooley G. A., S. M. Armstrong, T. R. Norman y A. Sali (2000), “Acute Increases in Night-time Plasma Melatonin Levels Following a Period of Meditation”, Biological Psychology 53: 69-78.

IV. El rapto de Helena: una señal

LA GUERRA DE TROYA: UNA RESPUESTA

Al doctor Fernando Antón-Tay

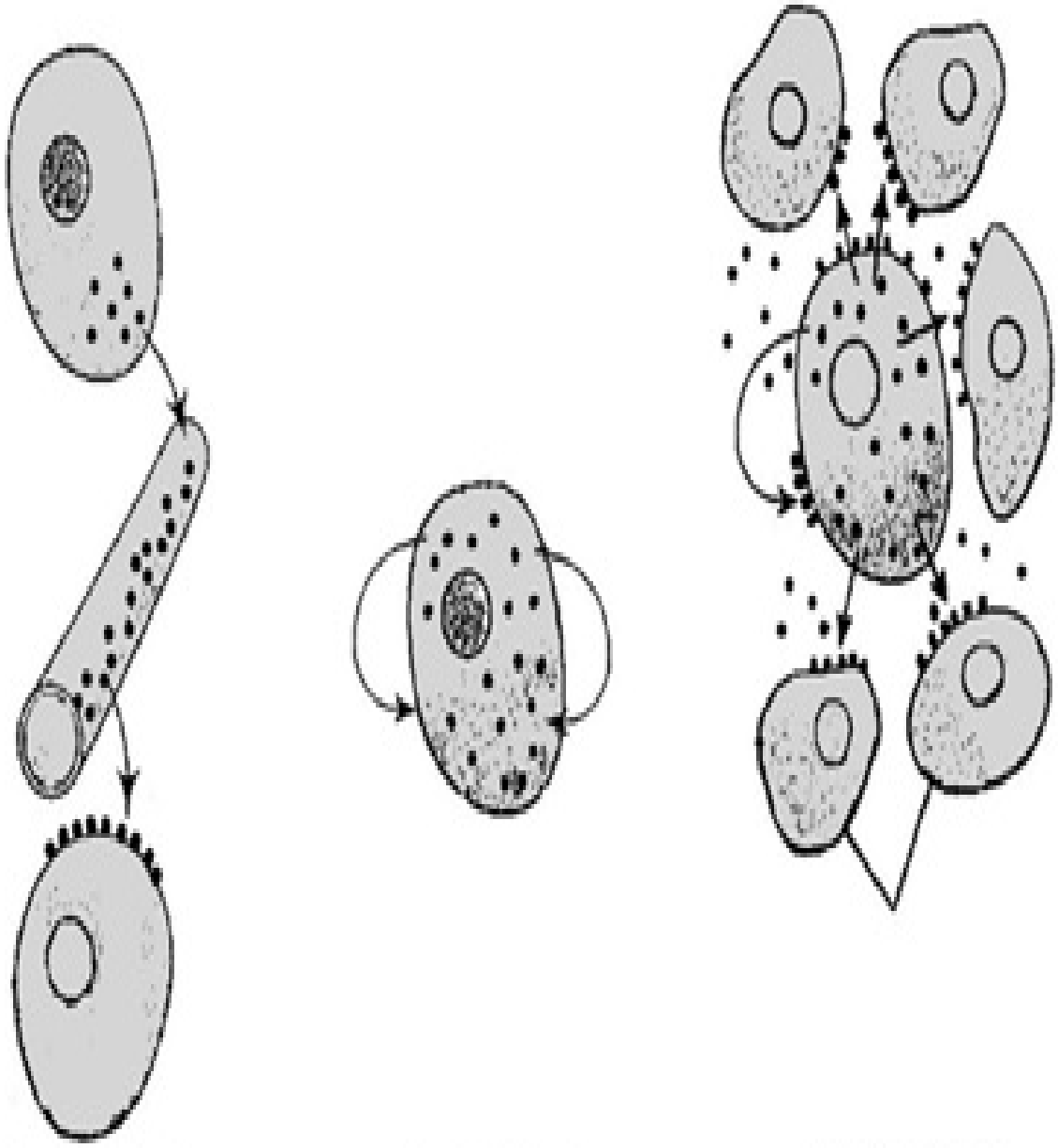
Cuando Paris y Helena, enamorados, huyeron hacia Troya, los griegos le declararon la guerra a los troyanos. La ciudad de Troya estaba localizada en lo que hoy son las costas de Turquía. Los griegos se embarcaron y navegaron por el mar Egeo hacia Troya, esperando ganar la guerra y riquezas, así como dominar el paso del Helesponto para poder comprar el cobre y usarlo en la forja de sus armas. Los troyanos, en respuesta a la invasión y por el temor de perder el control del comercio del cobre, defendieron su ciudad. El sitio duró diez años. La guerra, sus héroes y sus tragedias fueron descritos por Homero, en la Ilíada. En este poema épico, Homero relata los últimos 52 días del sitio a Troya y los diversos mensajes y señales que se enviaron griegos y troyanos, así como las respuestas que adoptaron los sitiados, los invasores, los héroes y los dioses.

De La canción de Troya, COLLEEN MCCOULLOUGH

¿CÓMO RECIBE LAS SEÑALES UNA CÉLULA?

La endocrinología moderna ha demostrado que una hormona clásica es una molécula pequeña que viaja largas distancias en un organismo y que se une a moléculas de proteína situadas en la membrana plasmática de las células de diferentes tejidos. Esta unión de la hormona —la señal— con las moléculas de proteína —los receptores— desencadena la transmisión de la primera señal, de la parte más externa de la célula, la membrana plasmática, hacia el interior de la misma, para llegar al citoplasma, las membranas intracelulares y el núcleo, originando una cascada de señales secundarias y varias respuestas.

La melatonina que circula en el plasma actúa como una hormona clásica, ya que una vez producida se distribuye en la circulación general hasta alcanzar a sus células blanco, situadas lejos del sitio en que se produjo la melatonina. Allí, su señal es recibida por moléculas situadas en la membrana plasmática. La melatonina, además de actuar como una hormona, tiene acciones locales. Es decir, es una señal reconocida por las mismas células que la producen (actividad autocrina), por lo cual es también un autocoide. Asimismo, la melatonina se difunde por el espacio intersticial y su señal es reconocida por las células vecinas (actividad paracrina), por lo cual se comporta como un paracoide. Por estas características, es decir, por su capacidad de actuar sobre células situadas lejos de su sitio de producción, por su capacidad de influir sobre las mismas células que la producen o bien por actuar sobre células vecinas a las que la producen, la melatonina, además de ser una hormona que sincroniza los ritmos biológicos, es un factor tisular, un autocoide y un paracoide como lo afirma Russ Reiter en un artículo que publicó en la revista Journal of Pineal Research (figura IV.1).



Actividad hormonal

Actividad autocrina

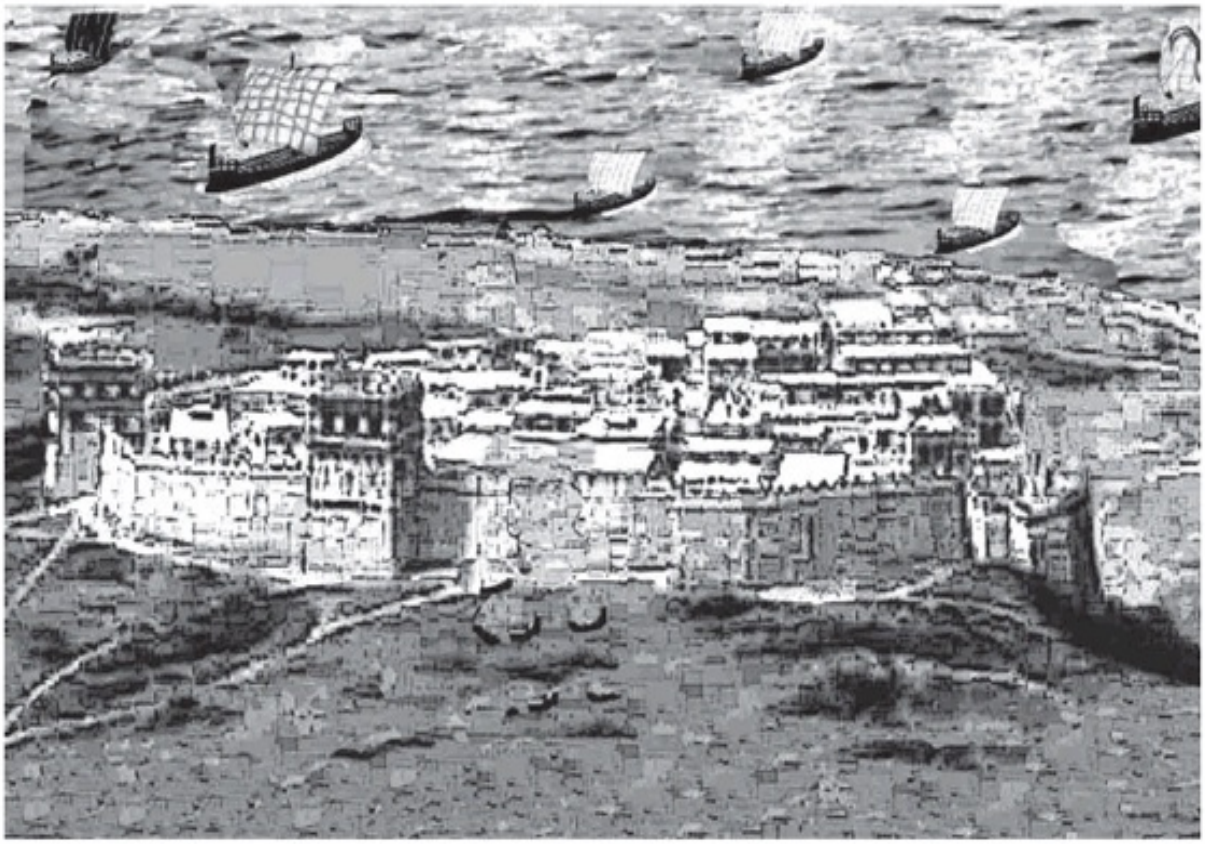
Actividad paracrina

FIGURA IV.1. La melatonina fue considerada durante mucho tiempo como una hormona, es decir, una sustancia producida por una glándula que es vertida a la circulación general y que alcanza a sus células blanco, lejos del sitio donde fue producida. Recientemente se descubrió que la melatonina puede ser producida por células diferentes a las de la glándula pineal y que actúa sobre las mismas células que la producen, es decir, que tiene actividad autocrina, o sobre células vecinas; esto es, que también tiene actividad paracrina.

Cuando Menelao se enteró de la huida de su esposa Helena, se indignó y corrió a ver a su hermano Agammenon, rey de Micenas y rey de los reyes griegos. Éste respondió a la petición de su hermano convocando a una reunión. Allí él y los reyes griegos decidieron declarar la guerra a los troyanos.

De manera similar las células reciben primero la señal de la melatonina y posteriormente responden modificando su estado basal de funcionalidad. En la guerra de Troya los personajes son los héroes Aquiles, Héctor, Ayax, Ulises, Helena, Andrómaca, Casandra y Briseida, y las respuestas son los combates, los lamentos de las mujeres, las predicciones de los sacerdotes, las ofrendas a los dioses implacables, Apolo, Zeus, Hera, Atenea, y finalmente la ciudad incendiada, el cambio en el ambiente, un efecto consecuencia de las señales recibidas. En las células, los personajes son las moléculas y las estructuras que las forman. Las murallas de Troya son como la membrana plasmática que separa las células del medio extracelular, y los soldados apostados en la muralla de Troya que vigilan la playa y el mar son como los receptores, que unen a la melatonina, reciben la señal, ¡estamos en guerra!, y le envían un mensajero a su rey para avisarle que a lo lejos ya se ven los barcos griegos. Príamo, el rey troyano, convoca a un consejo de guerra y se lo notifica a sus hijos y a los guerreros de Troya. Héctor organiza la defensa de la ciudad. La historia se parece a lo que ocurre en una célula, en la que se va transmitiendo la señal desde un receptor primario, con un mensajero secundario que incide en un efector secundario y que desencadena una serie de reacciones bioquímicas, las cuales culminan en un cambio de la actividad funcional y de la organización estructural de las células, que es como la ciudad incendiada, el efecto resultante de una larga

cadena de señales recibidas (figura IV.2).



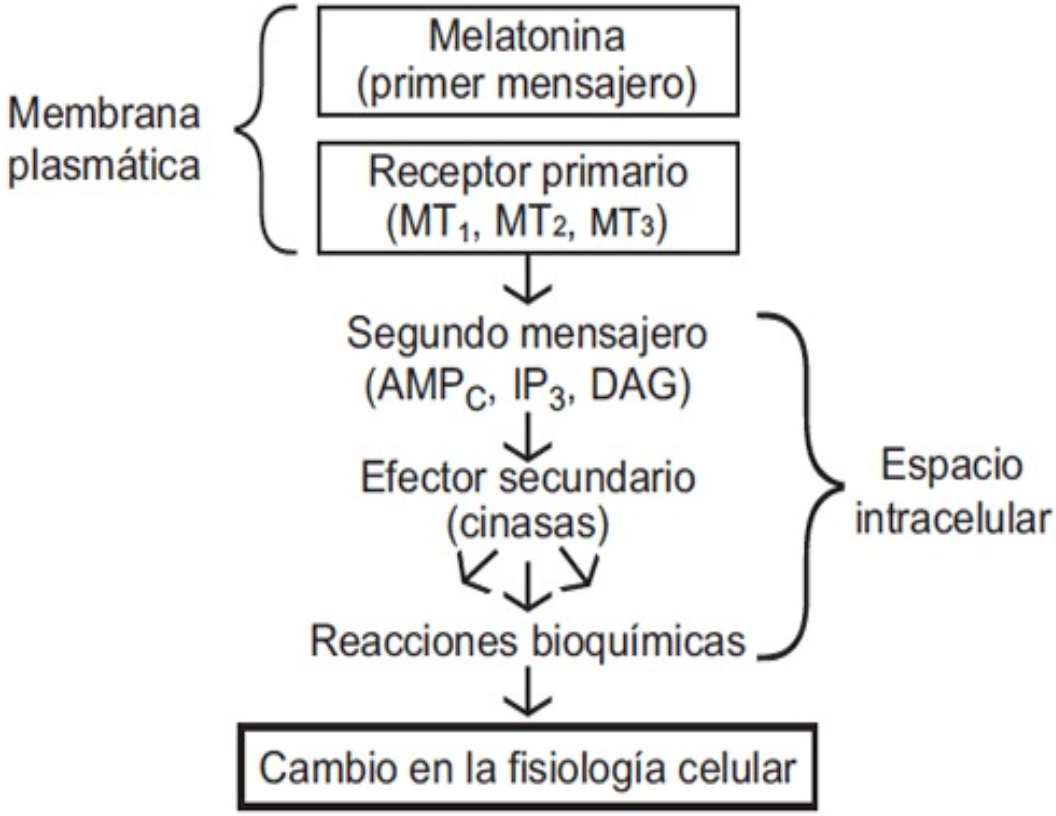

Membrana plasmática
Melatonina (primer mensajero)
Receptor primario (MT_1, MT_2, MT_3)
Segundo mensajero (AMP_C, IP_3, DAG)
Efector secundario (cinasas)
Reacciones bioquímicas
Espacio intracelular
Cambio en la fisiología celular

FIGURA IV.2. Uno de los mecanismos por medio de los cuales el mensaje de la melatonina es conducido al interior de las células es a través de su interacción con los receptores localizados en la membrana plasmática. De manera semejante, en la Antigüedad, en las murallas de una ciudad estaban apostados centinelas que vigilaban y que informaban a sus habitantes de cualquier modificación que ocurría en el exterior. Posteriormente, la señal o el mensaje era propagado dentro de la ciudad, o de la célula, con un segundo mensajero que interaccionaba con un efector secundario. Esto culminaba, en el caso de los habitantes de la ciudad, con un cambio en sus actividades, y en el caso de las células, con un cambio en su actividad funcional.

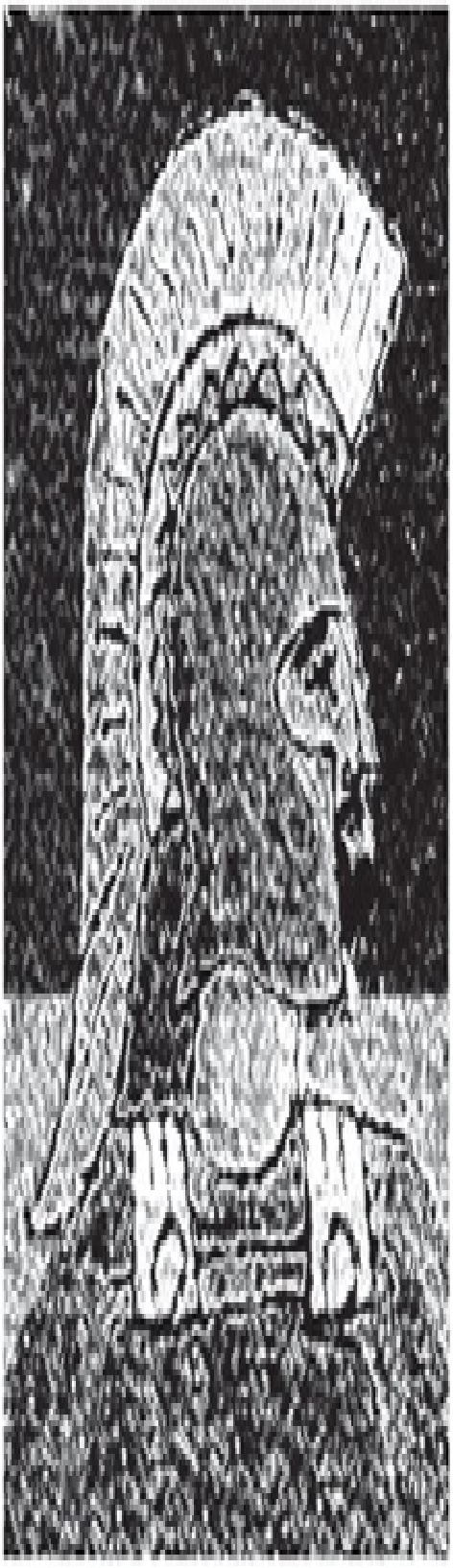
LOS RECEPTORES DE LA SEÑAL DE LA MELATONINA

Durante muchos años no se supo cómo la señal de la melatonina era descodificada por sus células blanco. Se habían realizado muchos progresos sobre el conocimiento de la fisiología de la glándula pineal y de su principal producto de secreción: la melatonina. Sin embargo, se desconocía cómo esa señal era captada por la célula y transmitida hacia su interior y si era reconocida por receptores localizados en la membrana plasmática, como se había demostrado que ocurría con otras hormonas, de origen peptídico o esteroidal. Actualmente se sabe que la señal de la melatonina es recibida en la superficie de la célula con un mecanismo semejante al de las hormonas clásicas. Las moléculas receptoras de la melatonina fueron clasificadas mediante la utilización de moléculas semejantes o análogas, es decir, que se parecen a la melatonina, o empleando moléculas que bloquean la propagación de la señal de la hormona, como los antagonistas selectivos de las moléculas receptoras.

Los griegos trataron de engañar a los soldados troyanos para que no propagaran la noticia de que ya había estallado la guerra. Primero se disfrazaron como troyanos pacíficos, con una vestimenta semejante a la de los lugareños, y así pudieron contar cuántos soldados había en la muralla. Luego, trataron de silenciar a los soldados con engaños, bloqueándolos para que no gritaran que ya habían llegado los invasores.

Utilizando un compuesto que se asemeja a la molécula de melatonina, la ^{125}I-melatonina, que es una melatonina ligeramente diferente, pues tiene un grupo de yodo radiactivo unido en la posición 2 del anillo indólico (semejante a un griego disfrazado de troyano) (figura IV.3) y la técnica de unión ligando receptor, se demostró que existen dos tipos de moléculas receptoras de la señal de la melatonina y se logró contar las moléculas de cada tipo en la membrana plasmática. Los llamados receptores MT1 y MT2. Los primeros son de alta

afinidad porque unen concentraciones muy bajas de la hormona (en el rango picomolar, que es una concentración 10–12 M); es decir, son muy sensibles. Los segundos unen a la melatonina con menor afinidad porque lo hacen con una concentración mayor (en el rango nanomolar, es decir, 10–9 M). Los receptores de melatonina están constituidos por 350 a 362 aminoácidos y tienen siete dominios o fragmentos que atraviesan la membrana plasmática de lado a lado y sirven de conexión entre el lado extracelular y el lado intracelular, o viceversa. El grupo amino del extremo de la proteína se encuentra por fuera de la membrana plasmática, en tanto que el grupo carboxilo terminal está situado dentro de la célula. Además, 60% de la estructura primaria o secuencia de aminoácidos de los receptores MT1 es la misma que está presente en los receptores MT2 (figura IV.4).



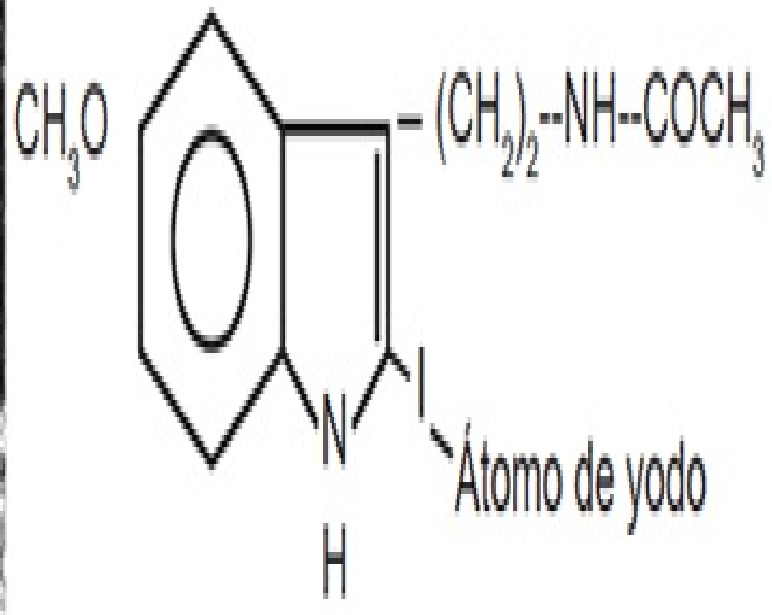

CH3O
(CH2)2--NH--COCH3
N
H
I
Átomo de yodo

FIGURA IV.3. La distribución de los receptores de la melatonina en los diferentes tipos de células, órganos y tejidos del organismo se determinó utilizando una melatonina disfrazada, es decir, modificada por un átomo de yodo en la posición 2 del anillo indólico.

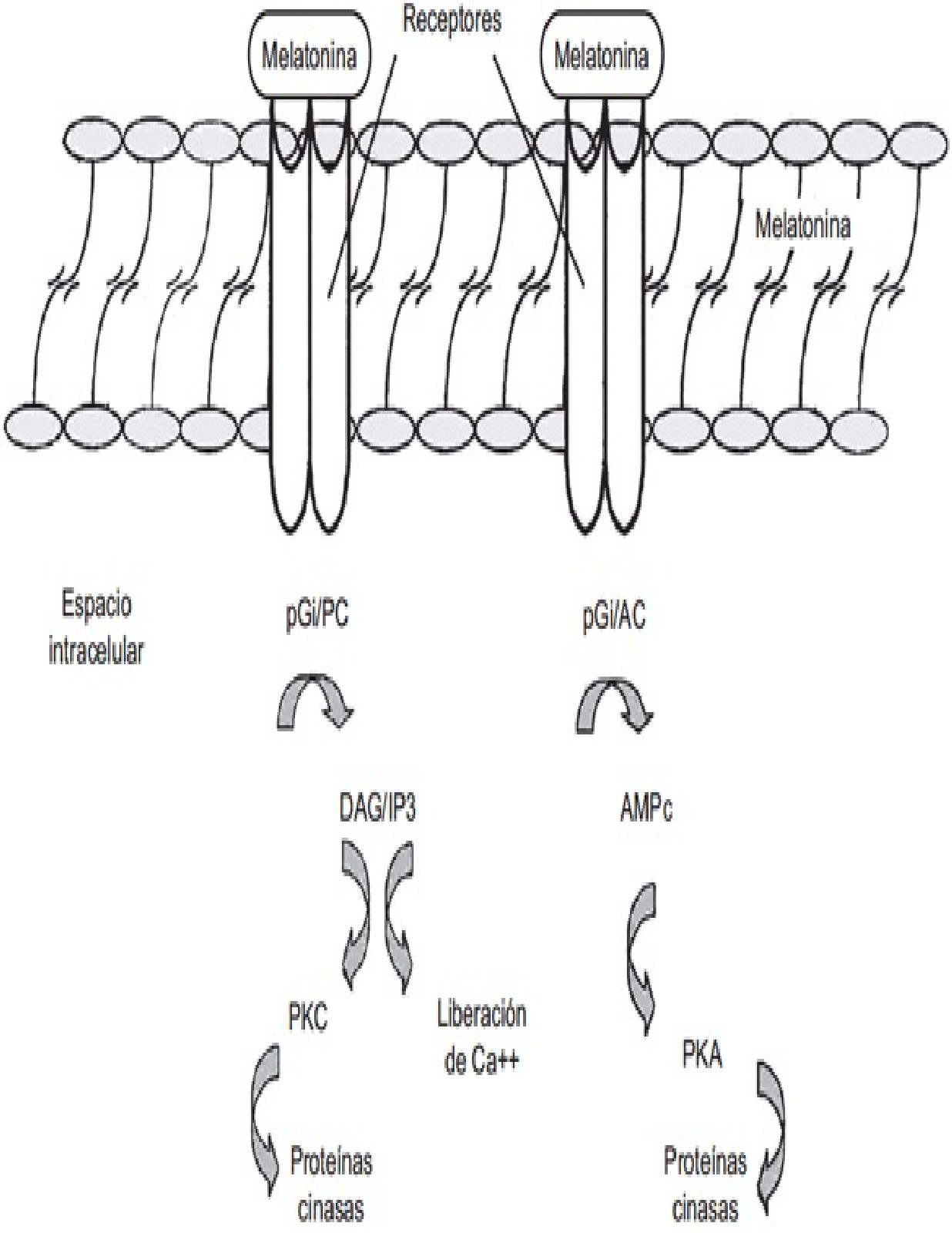

Receptores
Melatonina
Melatonina
Melatonina
Espacio intracelular
pGi/PC
pGi/AC
DAG/IP3
AMPc
PKC
Liberación de Ca++
PKA
Proteínas cinasas
Proteínas cinasas

FIGURA IV.4. Uno de los mecanismos por medio de los cuales la señal de la melatonina es conducida al interior de la célula es a través de la unión a receptores específicos localizados en la membrana plasmática. Esta interacción produce un cambio conformacional en las proteínas G (pG) que activan o inhiben la actividad de dos enzimas —la adenilato ciclasa (AC) y la P fosfolipasa C (pC)— que producen el AMP cíclico (AMPc) o el diacilglicerol (DAG) y el IP3, respectivamente. Estas moléculas actúan como segundos mensajeros, que a su vez activan proteínas cinasas específicas que catalizan la transferencia de grupos fosfato a sustratos específicos. Esta cascada de señalización culmina con un cambio en el funcionamiento de la célula.

Una de las moléculas que se une a los sitios receptores de la melatonina y que bloquea su señal, silenciando sus efectos, es el luzindol (como los griegos que, silenciaron a los soldados troyanos con engaños).

Este compuesto químico fue el primer antagonista de los receptores de la melatonina que se descubrió. Es capaz de unirse a los receptores de melatonina, desplazando la unión de la indolamina. Tiene mayor afinidad por los receptores MT2 y menor afinidad por los MT1. Así se logró demostrar la localización de los receptores MT2 en varios tejidos. Éstos se han ubicado en las neuronas localizadas en la retina y en las células que forman los vasos sanguíneos. Los MT1 se han encontrado en una gran variedad de tejidos periféricos y en regiones específicas del sistema nervioso central.

En los mamíferos, los receptores de melatonina se distribuyen en la glándula pituitaria, en la retina, en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, en la corteza cerebral y cerebelar y en el subiculum, entre otras estructuras cerebrales. Los órganos periféricos en que existen receptores de melatonina son el riñón, el intestino, el bazo, etc. En las células endoteliales de las arterias también se han encontrado receptores de melatonina.

Los soldados troyanos enviaron a varios mensajeros para informarle a Príamo que ya habían llegado los griegos. Tomaron su lanza, el arco y las flechas, cabalgaron por las calles de la ciudad y lanzaron flechas con un mensaje atado

para propagar la noticia.

Los receptores que captan la señal de la melatonina son moléculas proteicas que pertenecen a una superfamilia de receptores que se encuentran acoplados a las llamadas proteínas G (en la figura IV.4 marcadas como pGi), porque para ser funcionales unen un nucleótido cíclico, cuyo nombre es guanosina 5’ trifosfato (GTP). Estas moléculas se hallan en la membrana celular (de la misma manera que los soldados troyanos estaban apostados en las murallas troyanas) y actúan como un transductor o conductor de la señal de la hormona hacia el interior de la célula porque promueve o inhibe la formación de un segundo mensajero producido en respuesta a la interacción del primer mensajero con el receptor.

En particular, el receptor de melatonina está acoplado a una proteína G, del tipo llamado Gi o inhibidora (como los troyanos, que enviaron a los mensajeros a caballo a informarle a Príamo). Cuando la melatonina se une a su receptor, la proteína Gi experimenta un cambio en su estructura tridimensional (cambio conformacional) —como los troyanos, que montan a caballo y adoptan otra postura—. El cambio en la estructura que adquiere la proteína Gi, en las tres dimensiones del espacio, provoca la inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa, enzima encargada de formar el segundo mensajero, el adenosín monofosfato cíclico, o AMPc (semejante a las flechas que lanzan los troyanos a caballo).

Como ya se mencionó, el primer mensajero es la hormona que actúa en la superficie de la célula, y el segundo se origina en su interior como consecuencia de la interacción del primer mensajero con su receptor.

LA CIUDAD INCENDIADA.

EL EFECTO FINAL: EL CAMBIO DE LA ACTIVIDAD CELULAR BASAL

Los efectos que se producen en una célula después de recibir la señal en la membrana plasmática (la muralla), la cual se propaga con segundos mensajeros (los jinetes que le llevan el mensaje al rey de Troya, lanzando flechas), como es la disminución en los niveles de AMPc, generan una respuesta.

Por ejemplo, la contracción de los vasos sanguíneos, la disminución de la temperatura corporal o los cambios en las fases de los ritmos biológicos son respuestas mediadas por la estimulación de estos receptores MT2, localizados en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo.

Recientemente se ha descrito un tercer tipo de receptores de melatonina: los receptores MT3. Éstos se descubieron primero en la membrana plasmática del cerebro del hámster y demostraron tener baja afinidad por la melatonina y otros ligandos semejantes a esta indolamina.

El precursor de la melatonina, el compuesto N-acetilserotonina y el ligando sintético 5-metoxi-carbonilamino-N-acetil-triptamina son selectivos para unirse a este receptor, que también se ha descrito en el cerebro de ratón, en el tejido testicular y en el riñón. Es estimulado con mayor potencia por la N-acetil-serotonina que por la melatonina. Se ha sugerido que una respuesta funcional desencadenada por la estimulación del receptor MT3 es la inhibición de la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales que forman los vasos sanguíneos de la microcirculación. Las últimas investigaciones realizadas en el campo de los receptores demostraron que los receptores MT3 no son receptores en el sentido clásico farmacológico, sino moléculas de proteína que actúan como una enzima llamada quinolona reductasa II y que están localizadas en la membrana plasmática.

LAS SEÑALES Y LOS MENSAJES SON RECIBIDOS EN EL NÚCLEO

Príamo vivía en un hermoso palacio en el centro de Troya, desde allí dirigía y comandaba a sus súbditos y guerreros. Las noticias acerca de la invasión griega fueron conducidas por los mensajeros desde las murallas hasta el núcleo de la ciudad, el palacio del mando.

En 1993, un investigador español, Darío Acuña-Castroviejo, encontró por primera vez que el núcleo de las células que forman el hígado, los hepatocitos, tiene sitios que unen a la melatonina (figura IV.5). En el mismo año se describió la presencia de melatonina en el núcleo de las células de varios tejidos de mamíferos. Posteriormente, Juan Miguel Guerrero, en Sevilla, España, encontró receptores nucleares de melatonina en los linfocitos. Esta información sugirió que la hormona podría producir algunos de sus efectos a nivel nuclear. En 1994 se encontró que la melatonina se une con alta afinidad al factor de transcripción RZR/RZO. Esta molécula pertenece a la superfamilia de los receptores huérfanos. Al principio se les denominó receptores huérfanos porque no se conocía su función ni tampoco qué tipo de sustancias podrían ser los ligandos. Estos receptores son proteínas que están relacionadas estructuralmente (tienen una estructura semejante) y están constituidas por tres dominios estructurales y funcionales. Un dominio es variable y está cerca de la región amino-terminal; el otro dominio es altamente conservado y se une al ADN, y el tercer dominio está localizado en la región carboxilo terminal y une las diferentes sustancias que se denominan en forma general como ligandos. Entre las sustancias que se unen a los receptores huérfanos están las hormonas tiroideas, las esteroideas (glucocorticoides, mineralocorticoides, estrógenos, progesterona y andrógenos) y sustancias no esteroides como al ácido retinoico y la vitamina D.

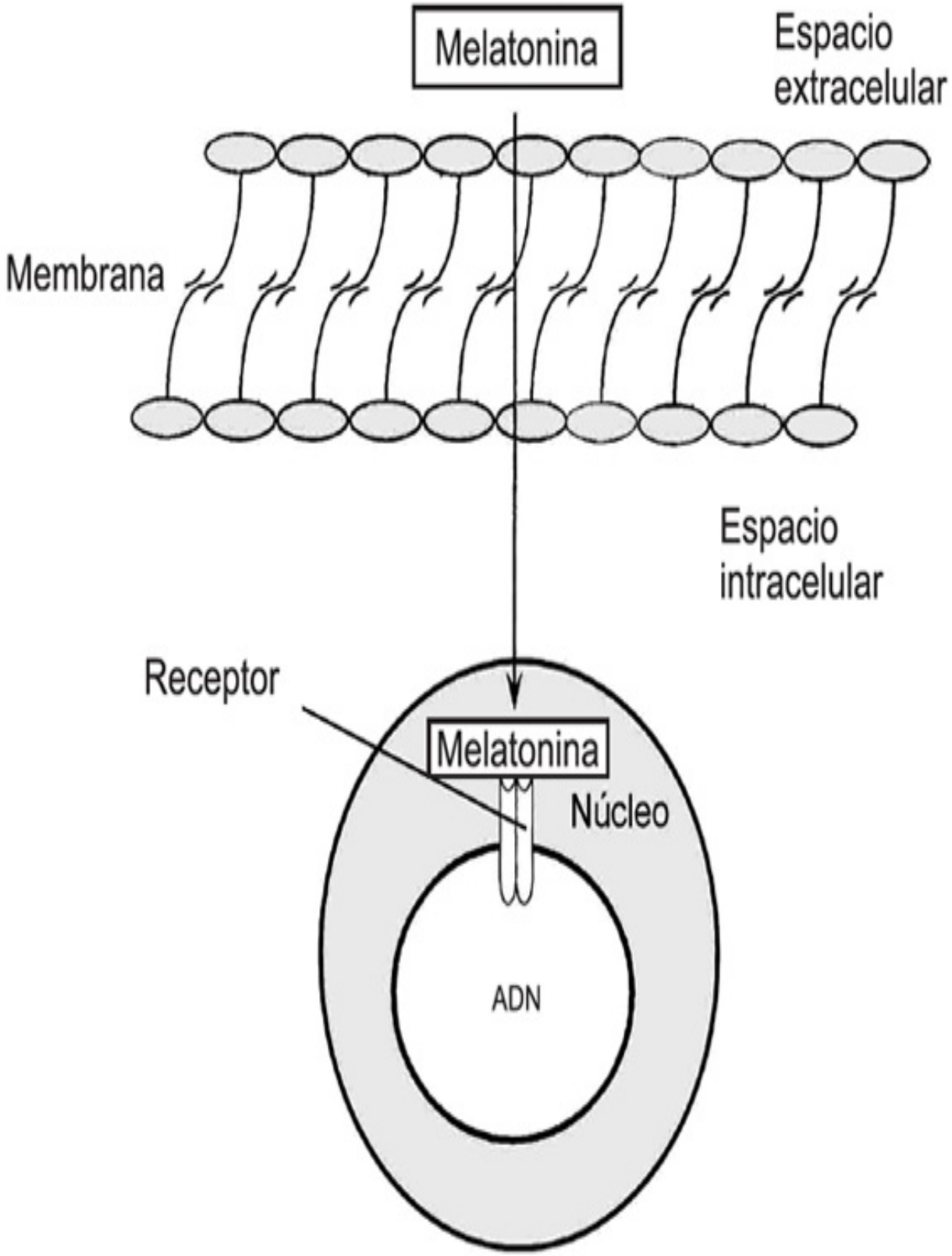

Melatonina
Espacio extracelular
Membrana
Espacio intracelular
Receptor
Melatonina
Núcleo
ADN

FIGURA IV.5. La melatonina también tiene receptores localizados en el núcleo celular. La interacción de esta indolamina con los receptores nucleares produce cambios en la expresión de los genes y, por lo tanto, de la producción de proteínas específicas que van a modificar el funcionamiento celular.

Príamo, al recibir la noticia de que los griegos estaban sitiando la ciudad, mandó llamar a su hijo Héctor, el domador de caballos, guerrero de gran valentía, y le pidió que organizara a su ejército.

Los receptores nucleares, cuando son estimulados por un ligando como la melatonina o por algún otro ligando, se unen a regiones específicas del ADN, promotoras o inhibidoras, lo cual provoca la expresión o la inhibición de genes específicos. Éstos tienen un código de información que se transcribe a las moléculas de ARN mensajero que luego es leído en el citoplasma y su mensaje traducido para construir las proteínas. (Este proceso ocurre de manera análoga a como Príamo recibió el mensaje de guerra y respondió pidiéndole a Héctor que organizara a sus soldados. Príamo es el ADN y el mensaje de guerra son los factores de transcripción; Héctor es como la enzima que lee el código del ADN y la ARN polimerasa, y los soldados son los ARN mensajeros.)

Aun cuando existe controversia en la literatura sobre la existencia de receptores nucleares capaces de unir a la melatonina, inicialmente se descubrió que en algunos casos la hormona modula la expresión de los genes. Tal es el caso del gen que codifica la enzima 5-lipoxigenasa en los linfocitos B. En estas células se ha demostrado que la melatonina inhibe la producción del ARN mensajero que codifica esta enzima. Más recientemente, se ha descubierto que la melatonina, por medio de su unión con los receptores huérfanos RZR/RZO, regula la producción de varias citocinas —factores importantes que median la respuesta inmune en las células mononucleares humanas—. Otros genes, identificados como regulados por la unión de la melatonina con el receptor huérfano RZR/RZO, codifican la proteína p21 WAF/CIP1 y la sialoproteína de hueso. Se ha sugerido, además, que la recepción de la señal de la melatonina en el núcleo también participa en la regulación de otros procesos que ocurren en los tejidos

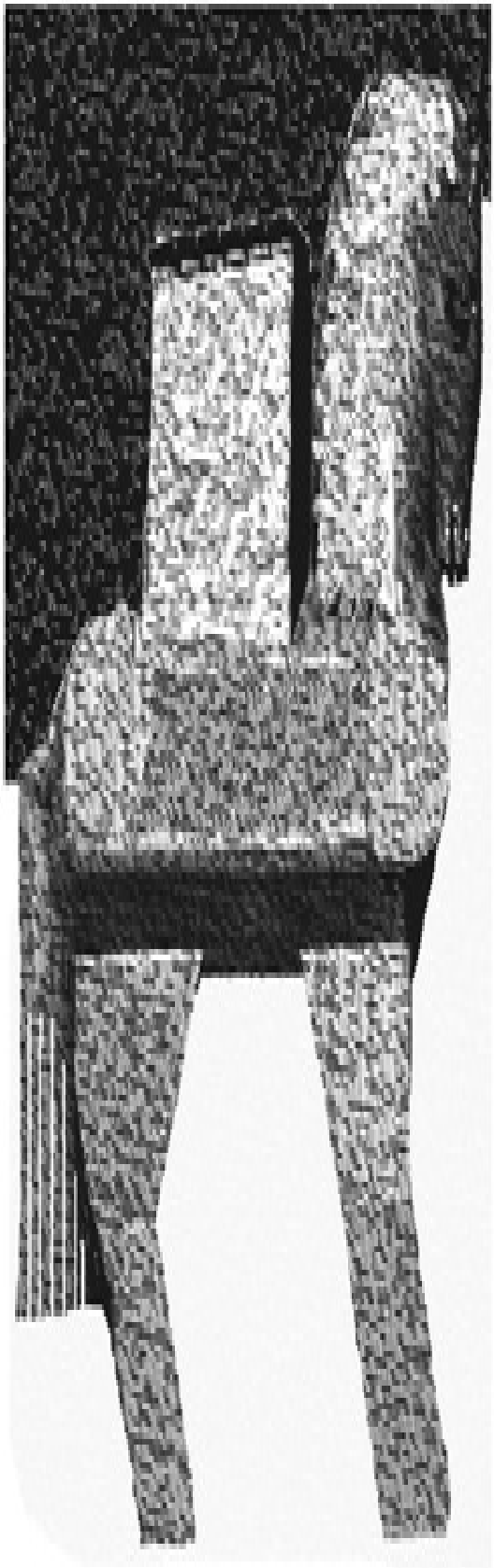
periféricos, como la modulación de reacciones alérgicas e inflamatorias, el crecimiento celular y la diferenciación de las células del hueso.

EL CABALLO DE TROYA:

MOLÉCULAS INTRACELULARES QUE RECIBEN LA SEÑAL DE LA MELATONINA

Cuando Ulises, el astuto rey de Ítaca, se percató de que no era suficiente con atacar las murallas troyanas para ganar la guerra, decidió llevar a cabo una estrategia que le permitiría conducir muchos guerreros griegos al interior de la ciudad para lograr la invasión. Entonces propuso la construcción de un caballo de madera, hueco por dentro, en el que se alojarían los soldados griegos armados hasta los dientes. El caballo fue "abandonado" por los griegos como una ofrenda a los dioses y los troyanos lo tomaron como un acto de rendición de los griegos, por lo que lo llevaron al interior de la ciudad. Entonces los griegos salieron de su escondite llevando el mensaje de guerra a toda la ciudad.

Dado que la melatonina causa una gama muy amplia de efectos en el organismo y en los diversos tipos celulares que lo constituyen, muchos investigadores han hecho referencia a esta hormona en la literatura como una hormona pleiotrópica. Este concepto y la observación acerca de la forma en que se distribuye en el organismo propició que el doctor Fernando Antón-Tay, que se había interesado en el estudio de la glándula pineal desde los años sesenta, empezara a buscar mecanismos diferentes o alternos a los descritos como clásicos para las hormonas, por medio de los cuales la melatonina podría llevar su mensaje al interior de las células. Inicialmente, se observó que la melatonina se difundía libremente a través de los líquidos biológicos de un organismo. En la actualidad se sabe que la melatonina es una hormona capaz de cruzar la membrana plasmática y de unirse con proteínas localizadas en el interior de las células para ejercer algunos de sus efectos. Así como los griegos se introdujeron en la ciudad de Troya en un caballo hueco de madera, la melatonina puede atravesar la membrana plasmática y difundirse libremente dentro de la célula (figura IV.6).



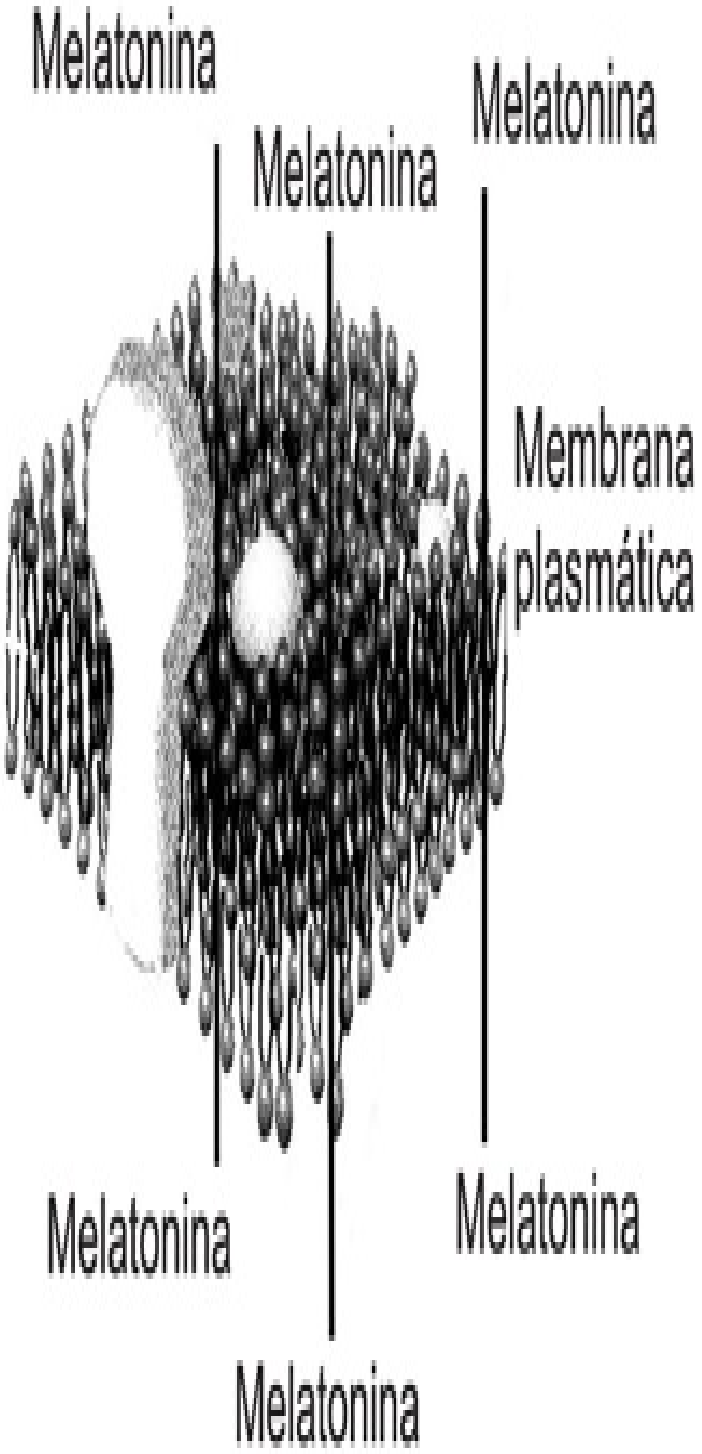

Melatonina
Melatonina
Melatonina
Membrana
plasmática
Melatonina
Melatonina
Melatonina

FIGURA IV.6. La melatonina se difunde libremente a través de la membrana plasmática y se acumula en el interior de las células. Allí interacciona con proteínas intracelulares para modificar el metabolismo y, por lo tanto, el funcionamiento celular.

En 1989, Fernando Antón-Tay publicó un trabajo en el que demostró que al inyectar melatonina radiactiva en los ventrículos laterales del cerebro de la rata, la hormona se unía a una pequeña proteína, abundante en el cerebro, que tenía un peso molecular menor a 30 000 daltones. El doctor Antón-Tay, muy inquieto por su descubrimiento, discutió este hallazgo conmigo. En ese tiempo acababa de terminar mis estudios de doctorado en biología celular sobre el citoesqueleto bajo la tutoría de la doctora Isaura Meza Gómez-Palacio. El doctor Antón-Tay y yo empezamos a investigar y a buscar una proteína de peso molecular pequeño, cuya unión con la melatonina pudiera desencadenar no una sino varias respuestas funcionales en las células de cualquier estirpe celular. Es decir, que la proteína debía ser conservada pequeña, una especie de llave maestra cuya activación abriera varias puertas por las que fluyera la información de la melatonina a través de las células. En respuesta a este mensaje, las células podrían responder con cambios estructurales y funcionales, como la inhibición del crecimiento celular, la liberación de los neurotransmisores, el movimiento de las moléculas en el interior de las células, cambios en la producción de los neurotransmisores, etc. Con estas premisas en la mente, llegamos a la conclusión de que una proteína que cubría estas características era la llamada calmodulina, y que una respuesta funcional fácilmente observable podrían ser los cambios en la organización del citoesqueleto, que ya se sabía que eran modulados por la presencia de Ca++ y calmodulina.

PROTEÍNAS INTRACELULARES CALCIO-DEPENDIENTES QUE UNEN MELATONINA

La calmodulina es una proteína que se localiza en el interior de las células y se distribuye en diferentes compartimentos (como los troyanos en su ciudad, que se encontraban en sus casas, en la calle o en los mercados). En ausencia de calcio, la calmodulina adquiere una estructura al azar, pero cuando está presente el calcio, este catión se une a la proteína en cuatro sitios diferentes y adopta en el espacio una estructura de doble campana. El lugar que une las dos campanas está constituido por una secuencia de aminoácidos muy hidrofóbicos (que repelen el agua). Precisamente en esta región, la calmodulina se une a la melatonina (figura IV.7). El mensaje de la unión de la melatonina con la calmodulina se traduce en diferentes respuestas. Así como los troyanos, en respuesta a la invasión de los griegos, se defendieron, huyeron y se organizaron, la respuesta de las células a la unión de la melatonina a la calmodulina se traduce en el cambio de actividad de varias enzimas que son activadas por la calmodulina en presencia del calcio, como la fosfodiesterasa de AMPC, la ATPasa de sodio y potasio, la óxido-nítrico-sintasa, que a su vez se traduce en un cambio en la actividad metabólica celular. La unión de la melatonina con la calmodulina se descubrió con experimentos realizados en tubo de ensaye (in vitro), utilizando melatonina radiactiva y calmodulina puras. Con estos experimentos se logró demostrar que la melatonina era capaz de unirse a la calmodulina de manera selectiva, específica y reversible. Estas características reunían los requisitos propuestos por otros científicos para considerar la calmodulina como un receptor de la señal de la melatonina localizado en el interior de las células (figura IV.7). Esta pieza de información constituyó el primer eslabón de una forma de señalización que podría explicar la pléyade de efectos que la hormona puede desencadenar en diferentes tipos de células, considerando que la calmodulina, en presencia del calcio, es una proteína activa que actúa como una llave maestra para desencadenar múltiples respuestas. Otra proteína a la que se une la melatonina y que depende del calcio para su actividad es la proteína cinasa C (figura IV.8). Esta proteína fosforila transfiere grupos fosfato a otras proteínas que participan en la regulación de muchas funciones celulares; entre ellas, la modulación de la estructura celular y el citoesqueleto.

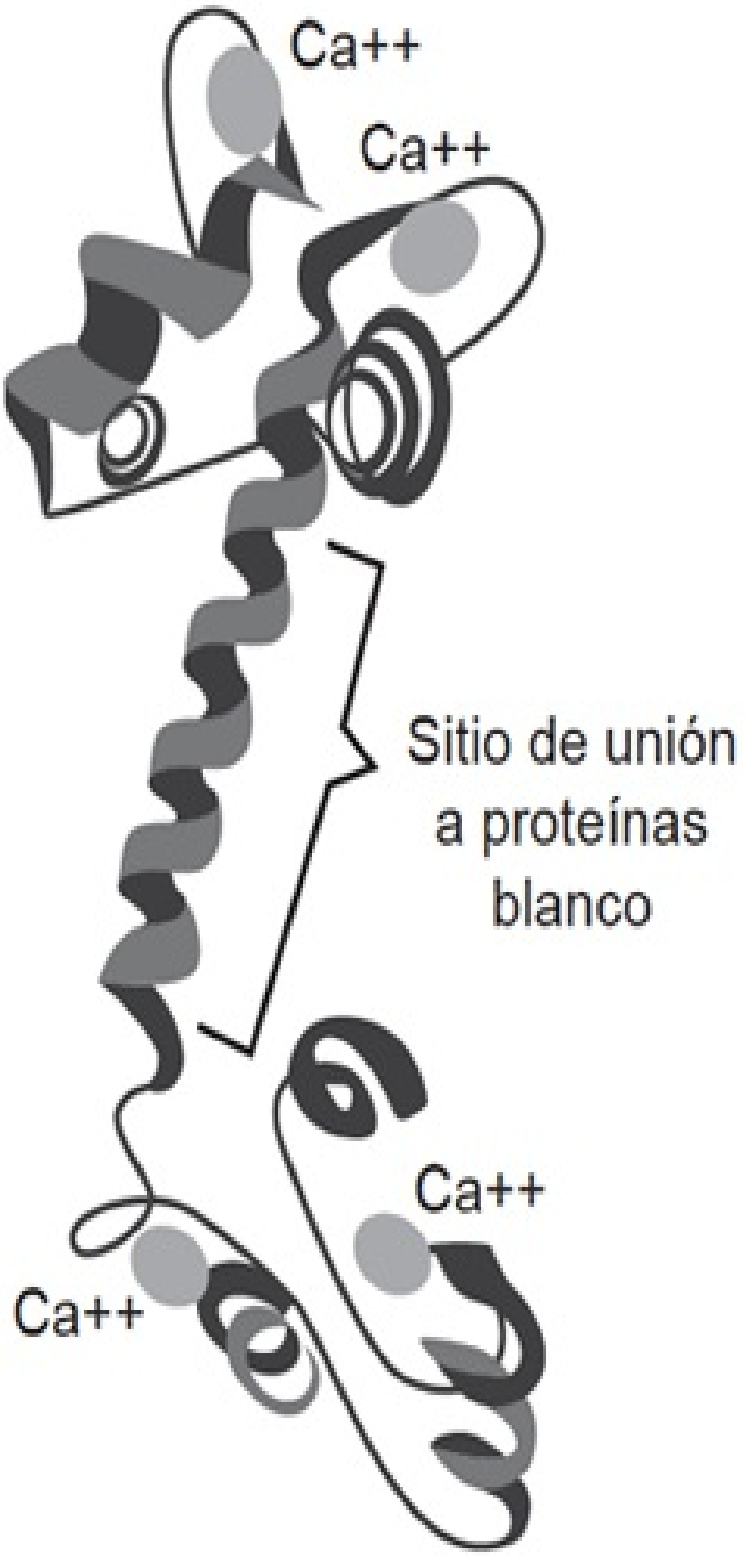

Ca++
Ca++
Sitio de unión
a proteínas
blanco
Ca++
Ca++

FIGURA IV.7. Esquema de la estructura de la calmodulina activada con calcio. La calmodulina tiene cuatro sitios de unión al calcio. Cuando se le une este catión, adopta una estructura de doble campana y expone una región hidrofóbica, la cual es el sitio de interacción con proteínas que modifican su estado basal de actividad como consecuencia de su unión a la calmodulina. Esta región se ha descrito como el sitio al cual se une la melatonina.

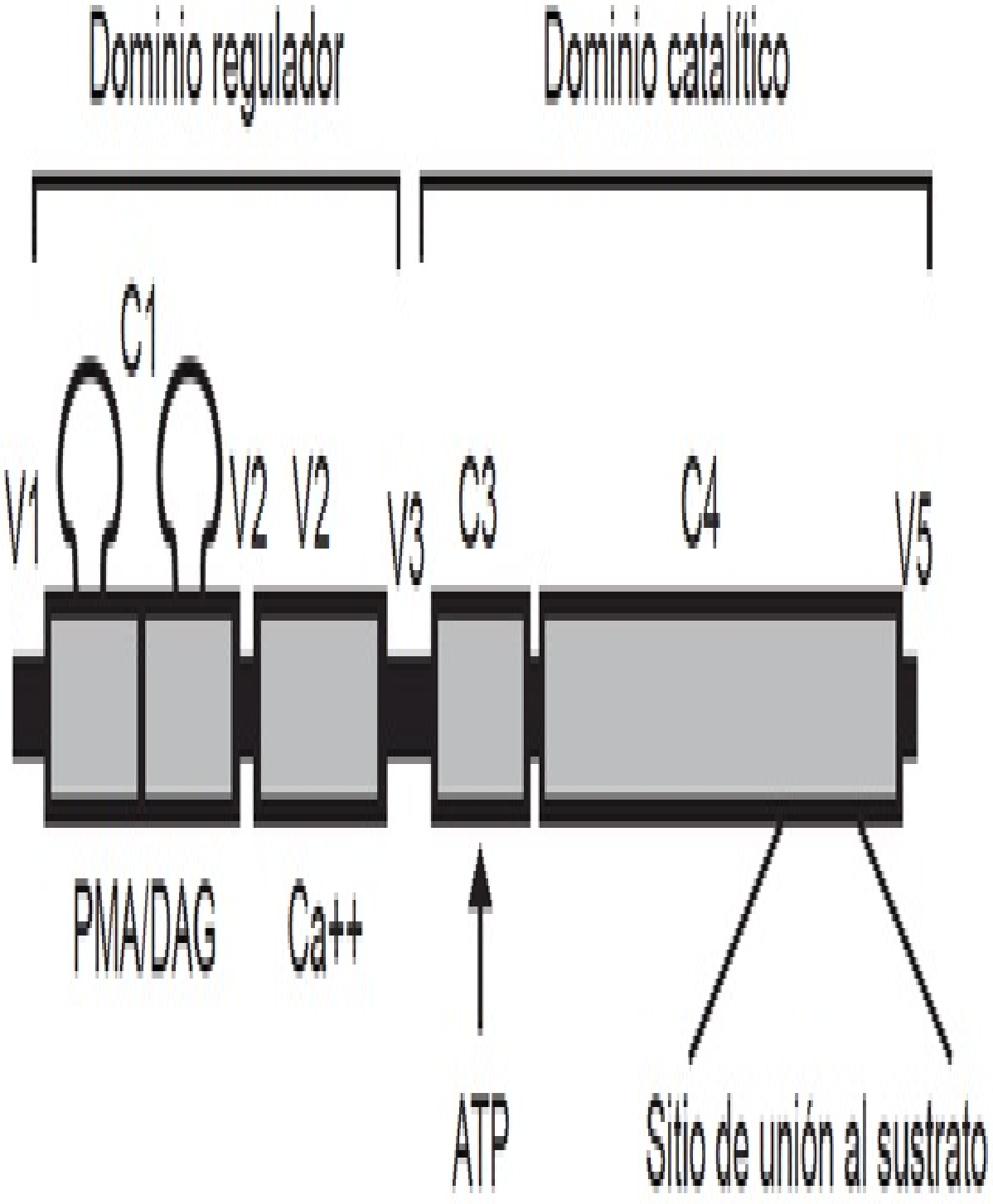

Dominio regulador
Dominio catalítico
C1
V1
V2
V2
V3
C3
C4
V5
PMA/DAG
Ca++
ATP
Sitio de unión al sustrato

FIGURA IV.8. La proteína cinasa C es una enzima que transfiere grupos fosfato del donador de alta energía, el ATP, a proteínas estructurales y funcionales. Tiene dos dominios: uno catalítico, que es el sitio que transfiere los grupos fosfato, y otro regulador, en el que se une el segundo mensajero, diacilglicerol (DAG), y el calcio (Ca++) para estimular su actividad.

Los sacerdotes troyanos que le rendían culto a Apolo también interaccionaron con los griegos. Con ritos, y sacrificios humanos, interpretaron que el caballo de madera era una ofrenda a los dioses. Entonces los troyanos bajaron la guardia y metieron el caballo a la ciudad. Nadie escuchó a Casandra, quien vaticinaba la catástrofe y les decía: “¡No lo hagan, es una trampa!” No obstante, los sacerdotes cayeron en el engaño de los griegos.

La melatonina no sólo se une a la calmodulina. En los últimos años hemos descubierto que esta indolamina es capaz de unirse a otra proteína que también se une al calcio y que es la proteína cinasa C. Esta enzima transfiere grupos fosfato de un donador de alta energía, el adenosín trifosfato, a los aminoácidos serina y treonina, que forman tanto proteínas estructurales como funcionales. La unión covalente del fosfato con estos aminoácidos causa un cambio conformacional en las proteínas y, en consecuencia, un cambio en su actividad.

Igual que en las células en que los mensajes son recibidos por diferentes moléculas, en Troya los mensajes podían ser recibidos por diversas personas. Los soldados eran unos, que contestaban combatiendo; los sacerdotes eran otros, que respondían con ritos y sacrificios; Casandra, la hija de Príamo, lo hizo con gritos y lamentos.

En 1998 publicamos los primeros hallazgos que indicaban que la melatonina se une a la proteína cinasa C. Los primeros ensayos se hicieron in vitro, mezclando melatonina pura y cinasa pura obtenida de cerebro de borrego. Entonces demostramos que la interacción entre la proteína y la enzima se traducía en un aumento en la actividad de la enzima; es decir, aumentaba la capacidad que tiene de transferir grupos fosfato a sus sustratos. Posteriormente, demostramos que la interacción entre estas moléculas se producía en el interior de las células. Para

esto utilizamos una preparación de células a las que removimos su membrana plasmática, quedando solamente el esqueleto de la célula (el citoesqueleto y sus proteínas asociadas), de una manera análoga a como si se derrumbaran las murallas de la ciudad de Troya y nos quedáramos con las casas y sus habitantes en descampado. Trabajamos con esta preparación de esqueletos celulares y probamos que el mensaje de la melatonina podía ser captado tanto por la proteína cinasa C como por la calmodulina, sin necesidad de los receptores localizados en la membrana plasmática, puesto que ya habían sido removidos (figura IV.9). Tales interacciones son específicas; es decir, sólo se producen entre estas dos proteínas y la melatonina. Cuando probamos análogos de la melatonina, que son compuestos que tienen una estructura química semejante a esta indolamina —como sus precursores metabólicos, la serotonina y la N-acetil-serotonina o su catabolito, el producto químico que se produce cuando la melatonina cruza por el hígado, la 6 hidroximelatonina—, estas moléculas no fueron capaces de unirse a la calmodulina o de activar la proteína cinasa C.

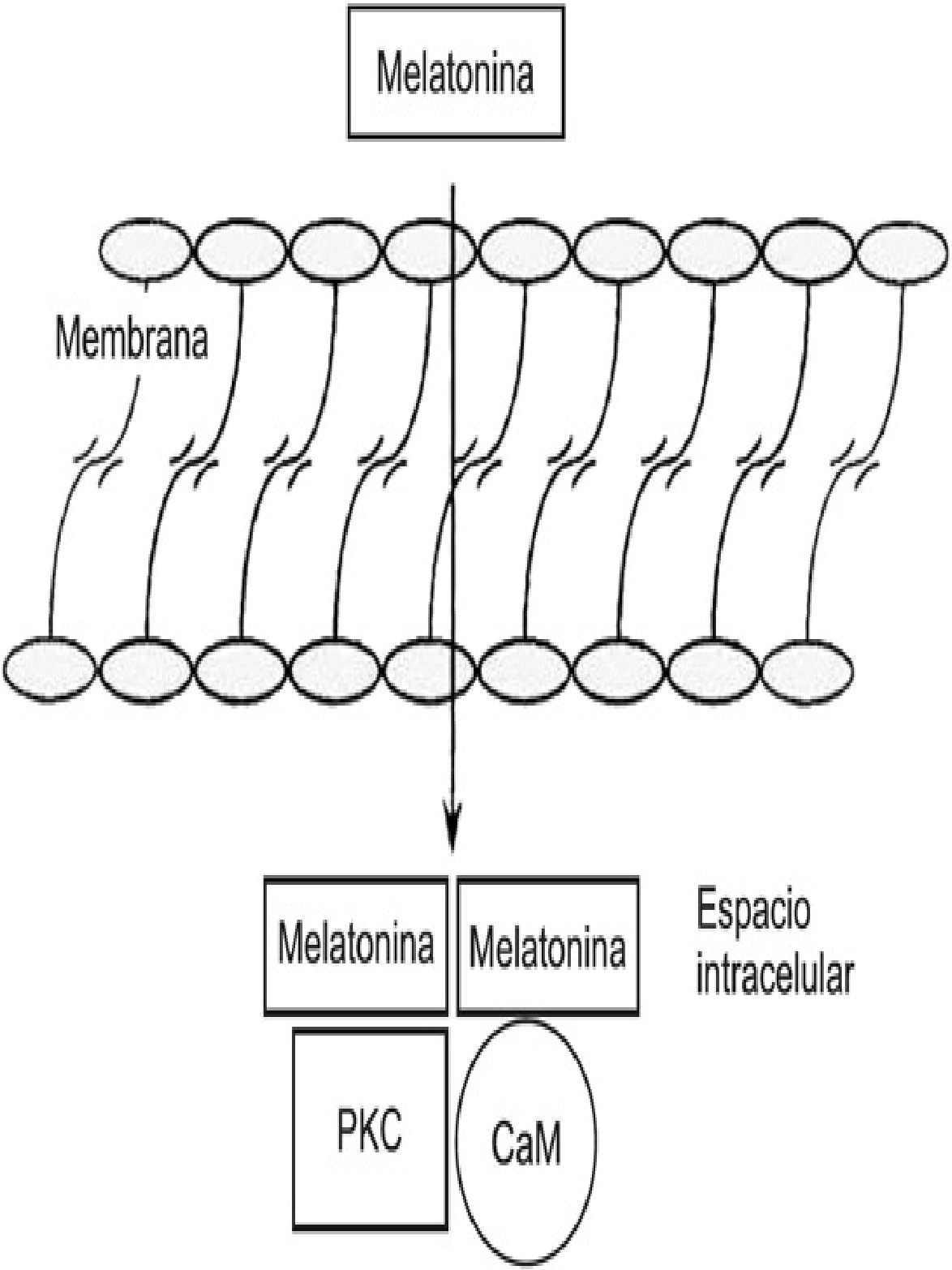

Melatonina
Membrana
Melatonina
Melatonina
Espacio
intracelular
PKC
CaM

FIGURA IV.9. La melatonina cruza la membrana plasmática, se acumula en el interior de las células y allí se une a dos proteínas intracelulares que son activadas por calcio, la calmodulina (CaM) y la proteína cinasa C (PKC). Esta interacción intracelular se traduce en cambios en la organización estructural y funcional de las células y, dado que estas proteínas se encuentran en todas las células y en todos los organismos, la melatonina produce una gama muy amplia de efectos diferentes de acuerdo con la estirpe celular que reciba la señal.

Finalmente…

Las moléculas intracelulares son como los troyanos que respondieron al ataque de los griegos, introduciéndose al interior de la célula. La interacción de griegos y troyanos desencadenó un cambio en la estructura de la ciudad. Pero la historia continúa y las consecuencias de la unión de la melatonina con la calmodulina y a la proteína cinasa C serán narradas en otro capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

Acuña-Castroviejo, D., M. I. Pablos, A. Menéndez-Peláez y R. J. Reiter (1993), "Melatonin Receptors in Purified Cell Nuclei of Liver", Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology 82(2): 253-256.

Antón-Tay, F., C. Forray y B. G. Ortega-Corona (1988), "Subneuronal Fate of Intracerebroventricular Injected 3H-melatonin", Journal of Pineal Research 5(2): 125-133.

Benítez-King, G., y F. Antón-Tay (1993), "Calmodulin Mediates Melatonin Cytoskeletal Effects", Experientia 49: 635-641.

Benítez-King, G., M. E. Hernández, R. Tovar y G. Ramírez (2001), "Melatonin Activates PKC Alpha but not PKC Epsilon in N1E-115 Cells", Neurochemistry International 39: 95-102.

Becker-Andre, M., J. Wiesenberg, N. Schaeren-Wiemers, E. Andre, M. Missbach, J. H. Saurat, y C. Carlberg (1994), "Pineal Gland Hormone Melatonin Binds and Activates an Orphan of the Nuclear Receptor Superfamily", Journal of Biological Chemistry 269: 28531-28534.

Dubocovich, M. L., y M. Markowska (2005), "Functional MT1 and MT2 Melatonin Receptors in Mammals", Endocrine 27: 101-110.

Menéndez-Peláez, A., B. Poeggeler, R. J. Reiter, I. Barlow-Walden, M. I., Pablos y D. X. Tan (1993), "Nuclear Localization of Melatonin in Different Mammalian Tissues: Immunocytochemical and Radioimmunoassay Evidence", Journal of Biochemistry 53: 373-382

Tan, D. X., L. C. Manchester, R. Hardeland, S. Lopez-Brillo, J. C. Mayo, R. M. Sainz y R. J. Reiter (2003), "Melatonin: A Hormone, a Tissue Factor, an Acoid, a Paracoid, and an Antioxidant Vitamin", Journal of Pineal Research 34: 75-78.

V. La huida de Troya:

la construcción de una ciudad

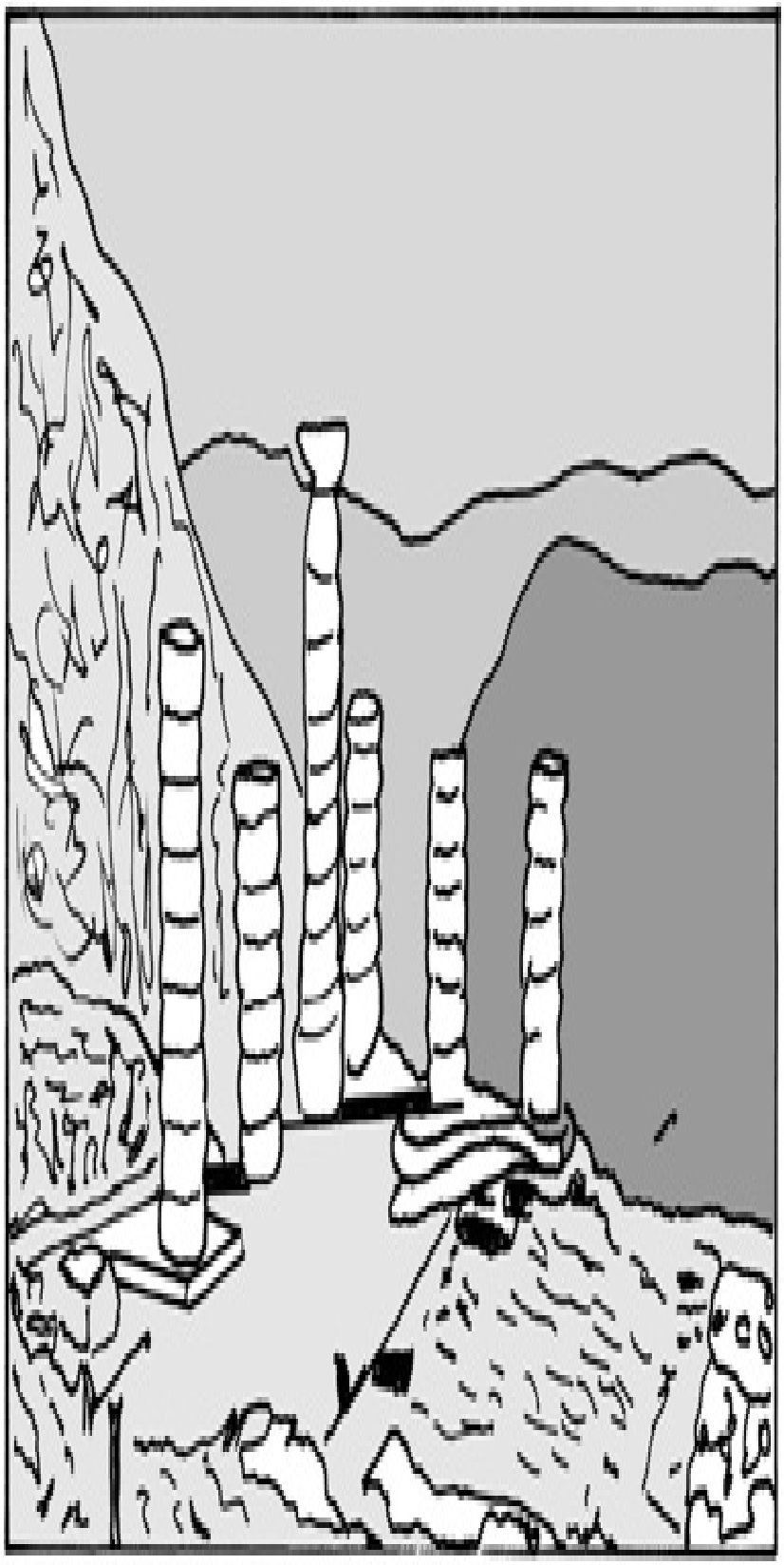
A la doctora Isaura Meza Gómez-Palacio

Eneas, hijo de la diosa Afrodita, estaba casado con Creusa, una de las hijas de Príamo, Rey de Troya. Cuando los griegos invadieron la ciudad escondidos en el caballo de madera, Creusa murió y Eneas huyó de la destrucción llevando a cuestas a su padre Anquises y con su hijo Ascanio de la mano. Eneas viajó a Lacia y allí fundó una nueva ciudad, Lavinia, y luego sus descendientes Rómulo y Remo fundaron Roma.

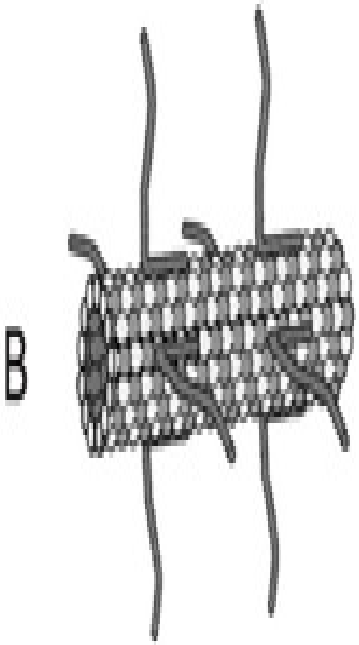
La Eneida, VIRGILIO

LOS MATERIALES PARA LA CONSTRUCCIÓN: EL CITOESQUELETO

Una vez que llegaron a Lacia, los troyanos construyeron los edificios de la ciudad de Lavinia, con rocas, madera, mármol y tierra. Las ciudades griegas y romanas estaban formadas por diferentes construcciones: el parlamento o edificio de gobierno, los templos para adorar y comunicarse con los dioses, las casas de los escribas, los palacios y las murallas. De manera semejante, los organismos están constituidos por sistemas, órganos, tejidos, y éstos a su vez por diferentes tipos de células. Cada estirpe celular tiene una forma característica, que adquiere debido al arreglo de los diferentes materiales de construcción: las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos, así como por la organización de los elementos del citoesqueleto. Esta estructura proporciona a las células lo que son las varillas y los castillos de soporte y contención de una construcción. Pero también le permiten mantener y cambiar de forma debido a su elasticidad y constituyen los elementos de la división celular para que se generen nuevas células (figura V.1).



A


B

C

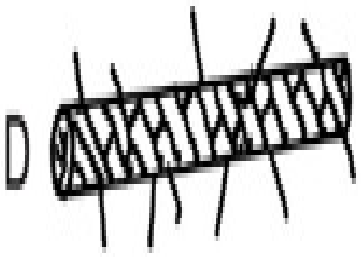

D

FIGURA V.1. El citoesqueleto se forma con elementos semejantes a los ladrillos, piedras y mármol con los que se construyen los edificios de una ciudad. Está constituido por los microfilamentos (A), los microtúbulos (B) y los filamentos intermedios (C y D), que son diferentes dependiendo del tipo de célula. En el panel C se muestra un esquema de la estructura de los filamentos intermedios de las células gliales, y en el panel D, los de las células nerviosas o neurofilamentos.

Los principales componentes del citoesqueleto son los microtúbulos, los filamentos gruesos, los microfilamentos y los filamentos intermedios. Los microtúbulos son estructuras tubulares de longitud variable. Tienen 25 nanómetros de diámetro y están constituidos por la proteína tubulina, que se ensambla de manera concéntrica para dar origen a los microtúbulos. Los filamentos gruesos están formados por miosina y constituyen los sarcómeros, junto con la proteína actina, en los músculos esqueléticos y los elementos contráctiles en todas las células no musculares. Los microfilamentos son filamentos largos de 6 nanómetros de diámetro. Se organizan en haces, redes o fibras de tensión y están formados por actina globular, que se ensambla para formar actina-F o filamentosa. Los filamentos intermedios, como su nombre lo indica, tienen un tamaño intermedio entre los microfilamentos y los microtúbulos y una estructura filamentosa. Poseen un diámetro de 10 nanómetros y están constituidos por proteínas que se ensamblan por interacciones hidrofóbicas. Estas proteínas difieren en su estructura de acuerdo con la estirpe celular de la cual provienen. Por ejemplo, los filamentos intermedios de las neuronas están constituidos por neurofilaminas y los de las células epiteliales por citoqueratinas.

El citoesqueleto se organiza por proteínas que se asocian a los componentes principales ya descritos. Se ha identificado cuando menos un centenar de ellas y su función es ensamblar y desensamblar el citoesqueleto, organizarlo en redes, haces o formas más complejas al entrecruzar los elementos que lo constituyen, confiriéndoles estabilidad y soporte. Éste es el caso de las proteínas asociadas a los microtúbulos, como las llamadas MAPs o la proteína tau.

También hay proteínas motoras que, como su nombre lo indica, actúan

generando energía para mover los microtúbulos, los microfilamentos y los organelos en el interior de las células (para una revisión más extensa sobre el citoesqueleto véase Máquinas vivientes: cómo se mueven las células, de I. Meza y E. Frixione, núm. 143, de la Colección La Ciencia para Todos, FCE, México, 1996).

LA INFLUENCIA EXTRANJERA: LA MELATONINA, UNA MOLÉCULA QUE MODIFICA LA ESTRUCTURA CELULAR

Una vez que Rómulo construyó Roma, se dirigió al templo que había construido sobre el Capitolio. Allí consultó a los dioses sobre cómo poblar la ciudad. Entonces decidió que ésta sería habitada por los marginados y mandó raptar a las sabinas.

Como en cualquier ciudad, las construcciones, el arte y el pensamiento son modificados por los inmigrantes que llegan desde lejos. Éstos se establecen en una nueva ciudad y con su cultura influyen en el ambiente y, por supuesto, en la arquitectura y en la forma de pensar de un pueblo. Cuando las sabinas fueron raptadas por los romanos modificaron las costumbres romanas e influyeron en gran medida en la vida doméstica. Las mujeres sabinas realizaron una labor de paz y prosperidad y terminaron con la guerra entre sabinos y romanos al interponerse valientemente en medio de la batalla. La melatonina, al igual que los inmigrantes, actúa como una influencia externa que llega de un sitio lejano para interactuar con los habitantes del lugar, es decir, con las moléculas (figura V.2). Como ya se mencionó en el capítulo anterior, la melatonina cruza libremente la membrana plasmática e interactúa con dos proteínas en el interior de las células —la calmodulina y la proteína cinasa C—, modificando la organización del citoesqueleto y, en consecuencia, la estructura y la organización de la célula. Este último efecto tiene gran importancia, ya que la función depende de la estructura. Como veremos más adelante, las células especializadas en la comunicación tienen una forma óptima que hace posible la transmisión de la información de una célula a otra. Otro ejemplo, son las células que recubren órganos y actúan como barreras al paso de sustancias químicas, las cuales tienen una forma característica que les permite formar un tapiz de recubrimiento continuo o uniones entre célula y célula.

FIGURA V.2. La melatonina se produce en la glándula pineal y se libera a la circulación sanguínea, desde donde se difunde a los diferentes tejidos. Cuando alcanza sus células blanco, la melatonina actúa como un mensajero externo que modifica la actividad funcional de las células.

Los primeros estudios acerca de los efectos de la melatonina sobre el citoesqueleto se publicaron en la década de los setenta. Una década antes habían aparecido las primeras descripciones de los microtúbulos, observados por microscopía electrónica, y se empezaban a publicar artículos científicos que describían las funciones que desempeñaban en la célula. De tal forma que en esa época los efectos que produce la melatonina sobre el citoesqueleto, así como su importancia funcional pasaron inadvertidos.

De manera semejante, los primeros años después del rapto de las sabinas, su influencia fue poco conocida y pasó casi desapercibida. Con el transcurso de los años se supo que la melatonina modificaba funciones dependientes de los microtúbulos, y de la misma manera se notó la influencia de las sabinas en la cultura romana.

Así, en los años setenta se adquirió el conocimiento de que la melatonina utilizada en concentraciones en el rango milimolar (es decir 10–5 M, que está muy por arriba de la concentración que circula en la sangre) inhibe la formación del huso mitótico (constituido por microtúbulos y que se forma durante la división celular o mitosis) en las células de las raíces de la cebolla. Se descubrió que la melatonina también inhibe el movimiento de los gránulos de pigmento que se transportan sobre los microtúbulos, los cuales actúan como rieles en las células de melanoma, y también inhibe el transporte axonal rápido en las neuronas del hipotálamo de la rata.

Adicionalmente, se descubrió que la melatonina induce la formación de paracristales de tubulina y el ensamble de los microtúbulos en el nervio ciático de la rana. En esa época aparecieron publicaciones acerca de los efectos de la melatonina sobre funciones dependientes del citoesqueleto, que años después se identificaron como concentraciones plasmáticas de esta indolamina que circulan durante la noche. En esos trabajos se demostró que la melatonina causaba un

aumento en la birrefringencia del huso mitótico en los melanocitos de la rana y en las células de la planta Haemanthus katherinae baker, inducía la agregación de pigmentos en diferentes especies de batracios y peces, y aumentaba el número de microtúbulos en la glándula pineal de la rata.

Todas estas observaciones llevaron al doctor argentino Daniel Cardinali a proponer en 1980 la “hipótesis microtubular de la acción de la melatonina”. En su manuscrito, el doctor Cardinali sugirió que los microtúbulos estaban involucrados en la acción de la melatonina.

Años después, utilizando dos modelos de células en cultivo y experimentos in vitro, en nuestro laboratorio se demostró que la melatonina regula el ensamble de los microtúbulos, pero además modula la organización de los otros dos componentes del citoesqueleto: los microfilamentos y los filamentos intermedios. Al transformar estas estructuras, la indolamina también modifica el funcionamiento especializado de los dos tipos de células en cultivo. Las células que utilizamos fueron de la línea celular de riñón de perro MDCK y las células de neuroblastoma murino N1E-115.

Las MDCK son células epiteliales cuya función es formar barreras de permeabilidad selectiva para el paso de iones y moléculas, que actúan como las “murallas” que protegen una ciudad controlando el paso de mercancías, insumos, telas para confeccionar túnicas, etc. (figura V.3). Las células de neuroblastoma N1E-115 provienen de un neuroblastoma de ratón, que conservan las características de las neuronas naturales. Las neuronas, como parte del sistema nervioso y el cerebro, son como los templos romanos adonde acudían los hombres para comunicarse con sus dioses; es decir, son los “edificios” en el organismo, especializados en la recepción y la transmisión de información.

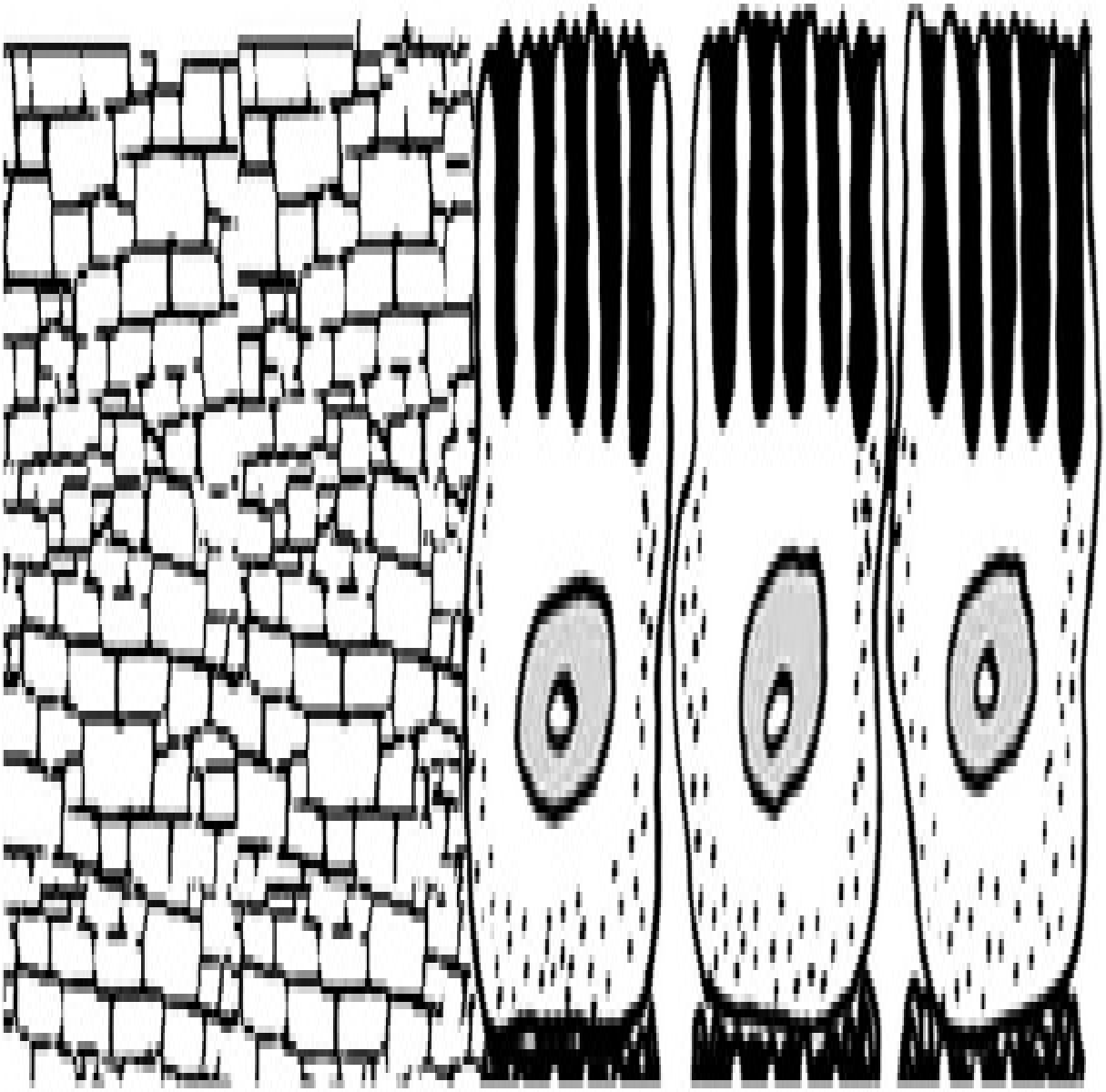


FIGURA V.3. Las células MDCK se mantienen en cultivo y forman epitelios de una sola capa de células (monocapas) que conservan las características de los epitelios naturales, los cuales actúan como murallas o barreras selectivas de permeabilidad al paso de iones y sustancias.

LAS MURALLAS: UNA DEFENSA DE LA CIUDAD. LAS CÉLULAS EPITELIALES: LAS BARRERAS SELECTIVAS DE PERMEABILIDAD

Rómulo se dirigió al monte Palatino y trazó un surco alrededor de la montaña para delimitar un terreno cuadrado en donde se levantarían los muros de la ciudad.

Los romanos construyeron una muralla para proteger la ciudad. Así podían controlar el acceso y el tipo de mercancías e insumos que eran transportados al interior. El organismo cuenta con una barrera, o "muralla" semipermeable, que recubre órganos como el intestino, los conductos del riñón, los bronquios, el esófago, etc. A través de esta barrera el organismo intercambia sustancias con el ambiente y transporta en una dirección (transporte vectorial) iones, agua y diferentes compuestos químicos por la vía paracelular, es decir, entre célula y célula, o bien por la ruta transcelular, a través de la célula. La barrera está formada por un soporte o membrana basal, semejante a los cimientos de un edificio; por las células epiteliales, que son como los ladrillos de la construcción, y por las uniones herméticas que se forman entre célula y célula, que son como el cemento y el mortero que une los ladrillos, determinando el grado de sellado entre célula y célula. La estructura asimétrica de las células epiteliales tiene un papel clave en el transporte, selectivo y unidireccional, de los diferentes compuestos químicos (figura V.4). La organización tridimensional del citoesqueleto le confiere a estas células la asimetría y la polarización de sus diferentes componentes estructurales, formando un dominio apical y un dominio basolateral. El dominio apical de las células epiteliales está orientado hacia la luz de los tubos que revisten, como la luz del intestino, la de los túbulos renales y la de los bronquios. Y el dominio basolateral está en contacto con la membrana basal y el tejido conectivo o de soporte en los tejidos.

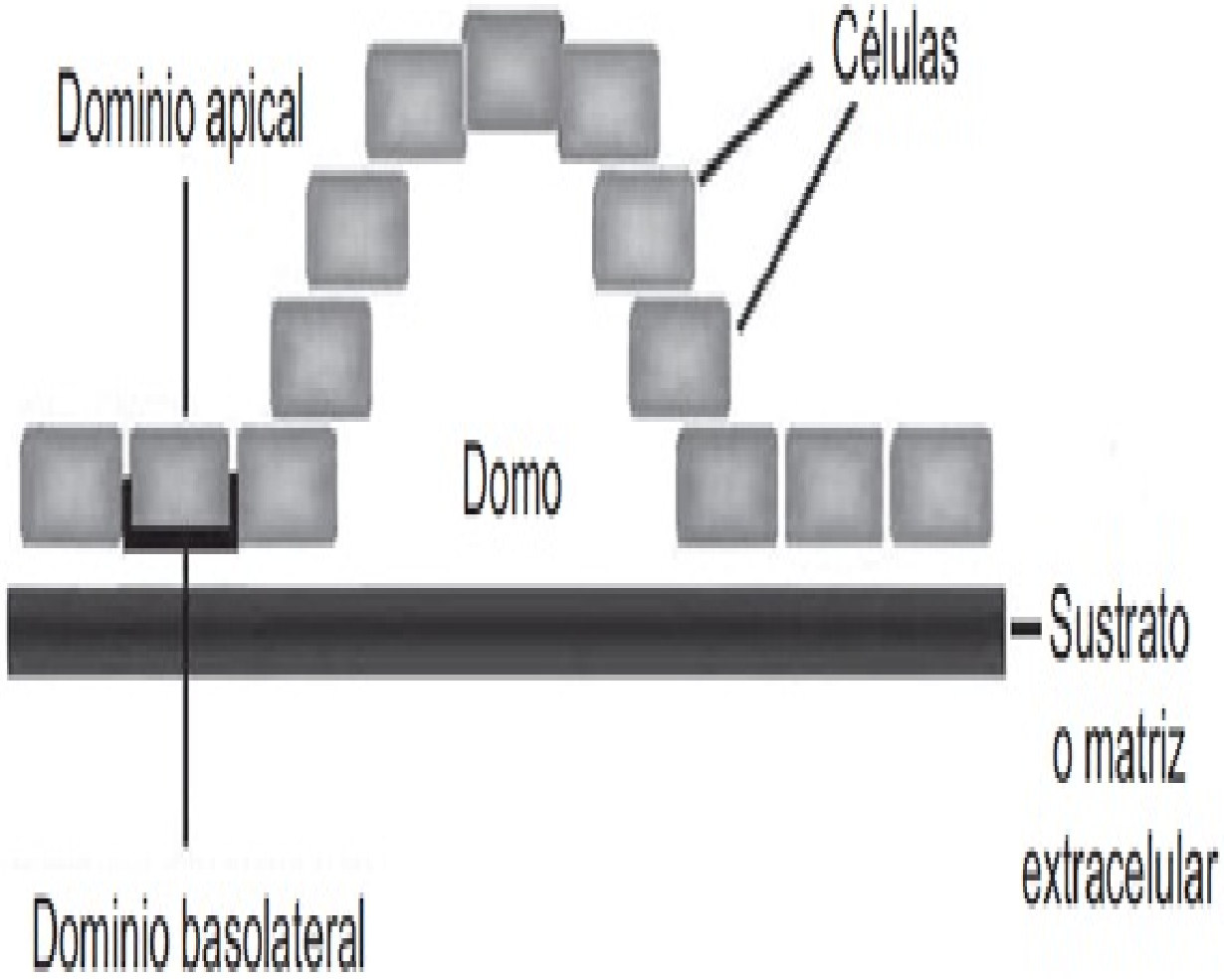

Células
Dominio apical
Domo
Sustrato
o matriz
extracelular
Dominio basolateral

FIGURA V.4. Esquema representativo de una monocapa de células MDCK en cultivo. Éstas forman, entre célula y célula, las uniones intercelulares que regulan el grado de sellado de la monocapa. Las células están polarizadas; tienen un dominio apical, que está en contacto con el medio de cultivo, o en el organismo con la luz de los túbulos que recubren, y por un dominio basolateral, que está en contacto con el sustrato de la caja de Petri en la que se cultivan, y en el organismo con la matriz extracelular, en contacto con el tejido conectivo. Las células MDCK transportan agua y forman cúmulos de agua o domos.

Las células epiteliales tienen una forma poliédrica que les permite elaborar una capa sellada semejante a un tapiz para recubrir los túbulos renales, intestinales o bronquiales. Los sellos que se establecen entre célula y célula (uniones herméticas) están compuestos, en parte, por la forma en que se organizan los microfilamentos, actuando como elementos de contención. Estos elementos del citoesqueleto se organizan en un anillo contráctil y regulan el grado de sellado de las uniones, que es crucial para que los epitelios funcionen como barreras selectivas o “murallas” de permeabilidad unidireccionales; es decir, el transporte de sustancias se realiza de la cara apical, hacia la cara basolateral. Además, los microfilamentos se organizan en fibras contráctiles o fibras de tensión, que se unen a las placas de adhesión y éstas, a su vez, al sustrato. Estas placas son semejantes a los cimientos de las construcciones, por medio de los cuales los edificios se unen al suelo.

Las células epiteliales también tienen una retícula muy fina de microfilamentos que se adhiere a la membrana plasmática formando un anillo cortical que se extiende lateralmente hacia el lado basal de las células. Este anillo cortical inmoviliza y fija las proteínas de la membrana, entre las cuales se hallan las proteínas que actúan como transportadores o canales iónicos. De manera que a través de estas interacciones los microfilamentos pueden regular el paso de sustancias por medio de los canales (ruta transcelular) o de las uniones herméticas (vía paracelular). Una de las moléculas que se transporta de manera constante a través de los epitelios es el agua. Las células epiteliales que se mantienen en cultivo, como las MDCK, transportan agua activamente. Ésta se acumula entre la cara basolateral de las células y la superficie de las cajas de plástico (Petri) en que se cultivan. Los sitios en donde se acumula el agua se

levantan formando una ampolla en la que las células se mantienen unidas semejando un domo. La formación de los domos depende de la integridad de los microfilamentos, pues cuando se utilizan compuestos químicos que rompen su organización, se inhibe la formación de los cúmulos de agua o domos.

El primer trabajo acerca de los efectos de la melatonina sobre la organización de los microfilamentos y la formación de cúmulos de agua o domos utilizando las células MDCK como modelo experimental se publicó en 1990. En ese trabajo se incubaron las células con diferentes concentraciones de melatonina durante cuatro días. En este primer estudio se descubrió que en presencia de esta indolamina, las células epiteliales MDCK formaban domos y mostraban un engrosamiento del anillo cortical formado por los microfilamentos, así como un aumento en la cantidad y el grosor de los microfilamentos de actina que se organizaban en fibras de tensión. El resultado de esa investigación fue que la melatonina, además de modificar los microtúbulos del cerebro de la rata, como lo había publicado Cardinali en 1974, también era capaz de transformar otro componente del citoesqueleto: los microfilamentos. Con base en estas observaciones se propuso que la melatonina puede sincronizar la actividad de las células con el ciclo luz-oscuridad a través del arreglo cíclico del citoesqueleto.

EL CONTACTO CON EL AMBIENTE:

LA SINCRONIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD CELULAR

Rómulo fue al templo a consultar a los dioses: ¿dónde levantar la muralla? Los sacerdotes le dijeron: “¡Regresa al amanecer! Es mejor escuchar los augurios cuando nace el sol”.

Ya desde la época de los romanos, el hombre, inquieto ante los cambios cíclicos de la naturaleza, realizaba sus actividades religiosas, sus creencias y sus rituales, de acuerdo con un calendario o con la salida del sol. Como ya mencioné en el capítulo II, la función principal de la melatonina es sincronizar los ritmos biológicos o la actividad celular con el fotoperiodo o ciclo luz-oscuridad. ¿Cuál es el mecanismo molecular implicado en este fenómeno? Los científicos hemos tratado de responder esta pregunta utilizando diferentes estrategias experimentales. En mi grupo la hemos abordado a través de las células MDCK como modelo, ya que es posible reproducir in vitro los cambios cíclicos de la concentración de melatonina añadiendo al medio de incubación concentraciones nanomolares de la indolamina por 12 horas, seguidas de un cambio a medio fresco que contenga la solución en que se disolvió la melatonina (vehículo) e incubación por otras 12 horas. Además, como ya se mencionó, las células MDCK son un buen modelo para estudiar los efectos de la melatonina, pues en cultivo mantienen las propiedades estructurales y funcionales del epitelio de transporte del riñón y porque se ha demostrado que el transporte de agua depende de la organización de los microfilamentos.

Para abordar el estudio de los mecanismos moleculares involucrados en la sincronización de las funciones celulares por la melatonina con el ciclo luz-oscuridad, incubamos células MDCK por tres ciclos consecutivos de 12 horas con la concentración plasmática de melatonina (1 nM) seguida de 12 horas sin melatonina. Estos cultivos mostraron un patrón cíclico en el transporte de agua, medido como formación de domos, que coincidió con la presencia de melatonina

en el medio de cultivo (figura V.5). Este aumento en el transporte de agua en las células MDCK se correlacionó con un cambio cíclico en la organización de los microfilamentos, tanto en la parte apical como en la parte basal de las células que rodeaban los cúmulos de agua o domos que se habían formado. En la parte apical de las células se observó que los anillos corticales estaban engrosados en las células incubadas con melatonina, en comparación con los cultivos incubados con el vehículo. Mientras que en la porción basal de las células que no formaron parte de los domos, las fibras de tensión eran más gruesas y largas y se formaron múltiples focos de adhesión que permiten el anclaje de las células al sustrato (figura V.6). Este efecto no se observó en las células incubadas sólo con el vehículo. Los efectos tanto estructurales como funcionales (transporte de agua) desencadenados por la melatonina fueron reversibles, ya que después de 9 y 12 horas de incubación con la hormona no se observaron más y la organización y la formación de domos fueron semejantes a las de las células incubadas con el vehículo, que estuvieron sin cambio mientras permanecieron con el vehículo en el medio de incubación. Los resultados indicaron que los arreglos de los microfilamentos y el incremento en el transporte de agua se indujo de nuevo por la melatonina después de 12 horas de incubación con el vehículo.

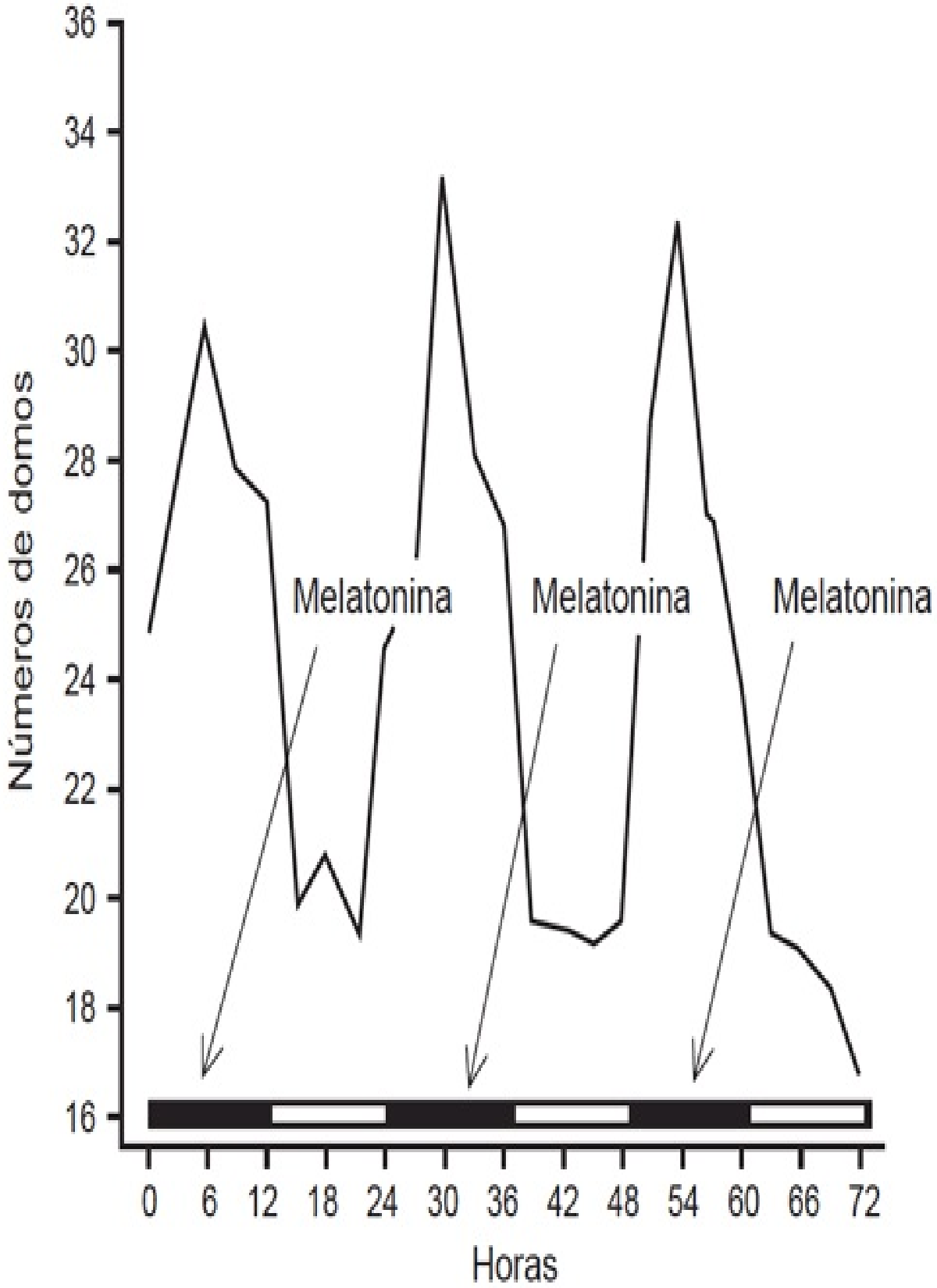

Números de domos
36
34
32
30
28
26
24
22
20
18
16
Melatonina
Melatonina
Melatonina
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
66
72
Horas

FIGURA V.5. En la gráfica se muestra que con la señal de la melatonina se incrementa la formación de domos, que es una medida del transporte de agua. Cuando hay melatonina en el medio, aumenta el transporte de agua; y cuando se retira, disminuye este transporte. Este fenómeno es cíclico y sincrónico, ya que se obtiene la misma respuesta cada vez que se adiciona melatonina al medio de cultivo.

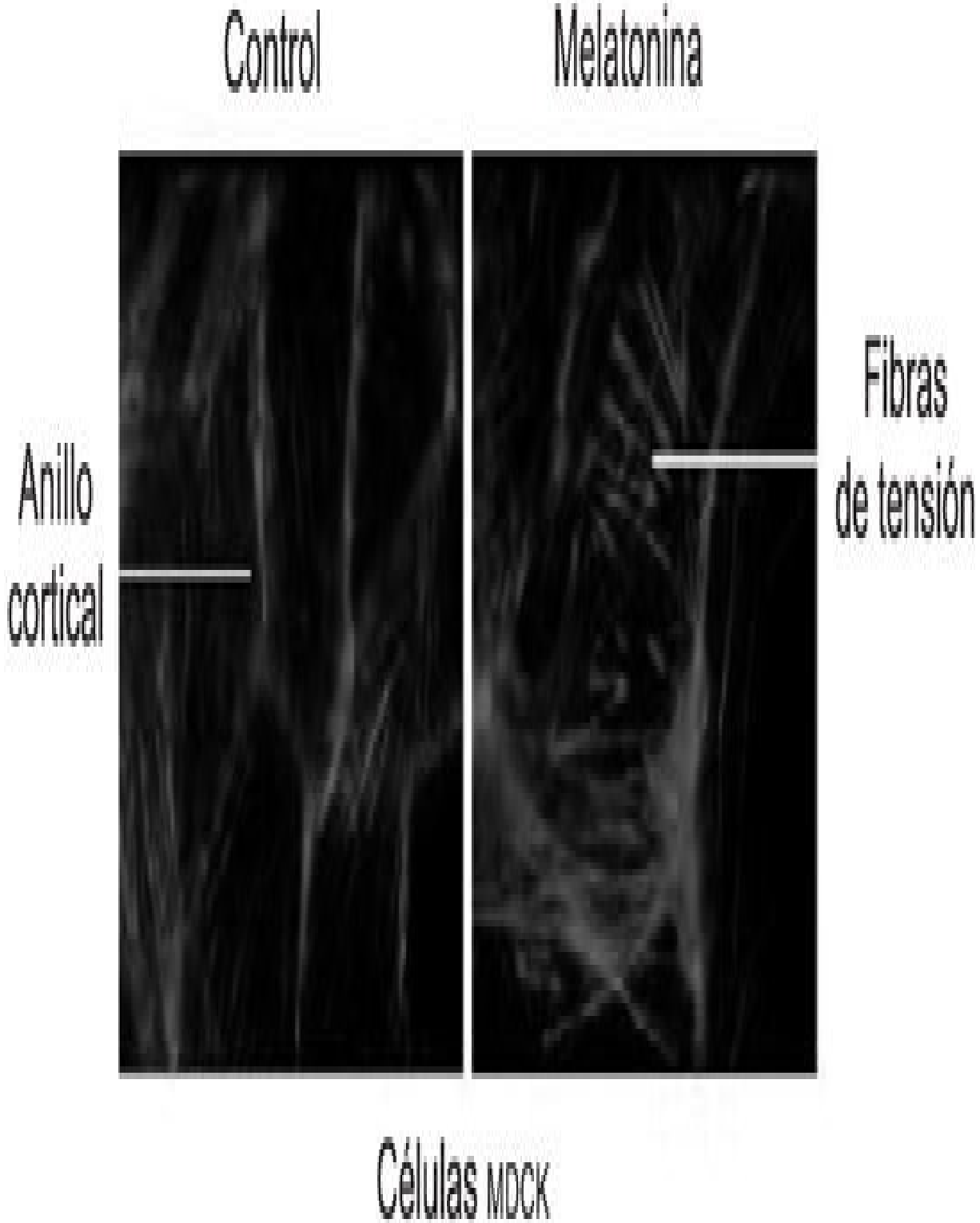

Control
Melatonina
Anillo cortical
Fibras de tensión
Células MDCK

FIGURA V.6. Fotomicrografía de las células MDCK incubadas con melatonina. Los microfilamentos de actina organizados en anillos corticales o en fibras de tensión tienen un papel clave para el transporte de agua. En las células epiteliales son más numerosos y están engrosados cuando la melatonina está presente en comparación con las células de control. Amplificación: 2500x.

LA MELATONINA: UNA SEÑAL. LA PROTEÍNA CINASA C: EL MEDIADOR DE LA SEÑAL

Y los sacerdotes participaron en el ritual de Rómulo. ¿Cuáles son los augurios de los dioses? ¿Quién recibe la señal?

Así como los sacerdotes en la cultura romana eran intermediarios entre los dioses y los hombres, a nivel celular existen varias moléculas que son intermediarias en la conducción de la señal de la melatonina para producir el efecto biológico. Es el caso de una enzima, la proteína cinasa C (PKC), que recibe la señal de la melatonina para modificar la organización de los microfilamentos y el transporte de agua.

La participación de esta enzima se demostró utilizando sustancias que la inhiben o la activan. Es el caso de la bisindolilmaleimida o del acetato de forbol miristato. En presencia de estos compuestos químicos, se previno el incremento en el transporte de agua inducido por la melatonina, en tanto que el activador de la enzima aumentó el transporte de agua, de manera semejante a la melatonina. También se probó la participación de la enzima ATPasa de sodio y potasio mediada por la activación de la cinasa. La ATPasa está situada en la membrana plasmática de las células mdck. Transporta agua intercambiando sodio y potasio y en la regulación de su actividad participan los microfilamentos y la pkc. Se demostró que la melatonina no incrementa la acumulación de agua en presencia del inhibidor de la ATPasa, la ouabaína. Con extractos de células mdck utilizados como fuente de la enzima pkc, se demostró que la melatonina aumentaba la actividad de esta enzima, dependiendo de la dosis; también se incrementa con concentraciones plasmáticas de la hormona. Otra evidencia importante es que la melatonina aumenta la formación de focos de adhesión, que sirven para anclar las células al sustrato, que también se abate con el inhibidor de la pkc, la bisindolilmaleimida. Toda esta evidencia, analizada en su conjunto, apoya la hipótesis de que la melatonina, con la concentración que circula en el plasma durante la noche, puede sincronizar la funcionalidad de las células con el

fotoperiodo, modificando la organización del citoesqueleto. En particular, en las células del epitelio renal, los efectos de la melatonina sobre la organización de los microfilamentos y en el transporte de agua mediados por la activación de la pkc podrían explicar los cambios en la cantidad de orina que se excreta durante la noche, así como en la osmolaridad, es decir, en la concentración de agua y sus solutos. En el caso del riñón, el agua transportada hacia el dominio basolateral de las células epiteliales se acumula en la zona intersticial; en el caso del modelo de células en cultivo, el agua, como ya se mencionó, se acumula entre la cara basolateral de las células y la caja de cultivo.

EL ORÁCULO: LA COMUNICACIÓN CON LOS DIOSES. LAS NEURONAS: LAS CÉLULAS TRANSMISORAS DE INFORMACIÓN

Rómulo inició la construcción de Roma en el Palatino, una de las siete colinas romanas, y luego mandó construir un templo para comunicarse con los dioses y escuchar sus designios a través del oráculo.

Una tradición griega que llegó a Roma fue la consulta del oráculo. Los hombres helénicos y latinos llegaban a los templos y se comunicaban con los dioses a través de la oración. Según las creencias helénicas, los dioses se ponían en contacto con los hombres por medio del oráculo. Los sacerdotes sacrificaban diferentes animales con cuyas entrañas interpretaban los designios de los dioses, quienes, a su vez, transmitían a los hombres la voluntad divina.

En el organismo, el cerebro es el órgano especializado en la comunicación y está formado, entre otras células, por las neuronas. Estas células, al igual que los edificios que forman una ciudad, están constituidas por diferentes compartimentos, estructuras o “habitaciones”. Las neuronas tienen una forma asimétrica integrada por dos dominios: por el cuerpo de la neurona y las prolongaciones citoplasmáticas o dendritas, que se denomina dominio somatodendrítico, y por los axones, llamados dominio axonal. Los axones son prolongaciones citoplasmáticas muy largas que sirven como conductoras de la información o impulso nervioso para transmitirla a una neurona adyacente a nivel de una estructura especializada conocida como sinapsis (figura V.7). La neurotransmisión se lleva a cabo mediante mensajeros químicos o neurotransmisores que se difunden por la sinapsis hasta llegar a la neurona postsináptica. Ésta recibe la información transmitida por los axones en las dendritas. La neurotransmisión es un elemento esencial para que las neuronas se puedan comunicar entre sí y, de esta manera, se originen los procesos mentales, como los pensamientos, las emociones, los estados de sueño y de vigilia, etcétera.

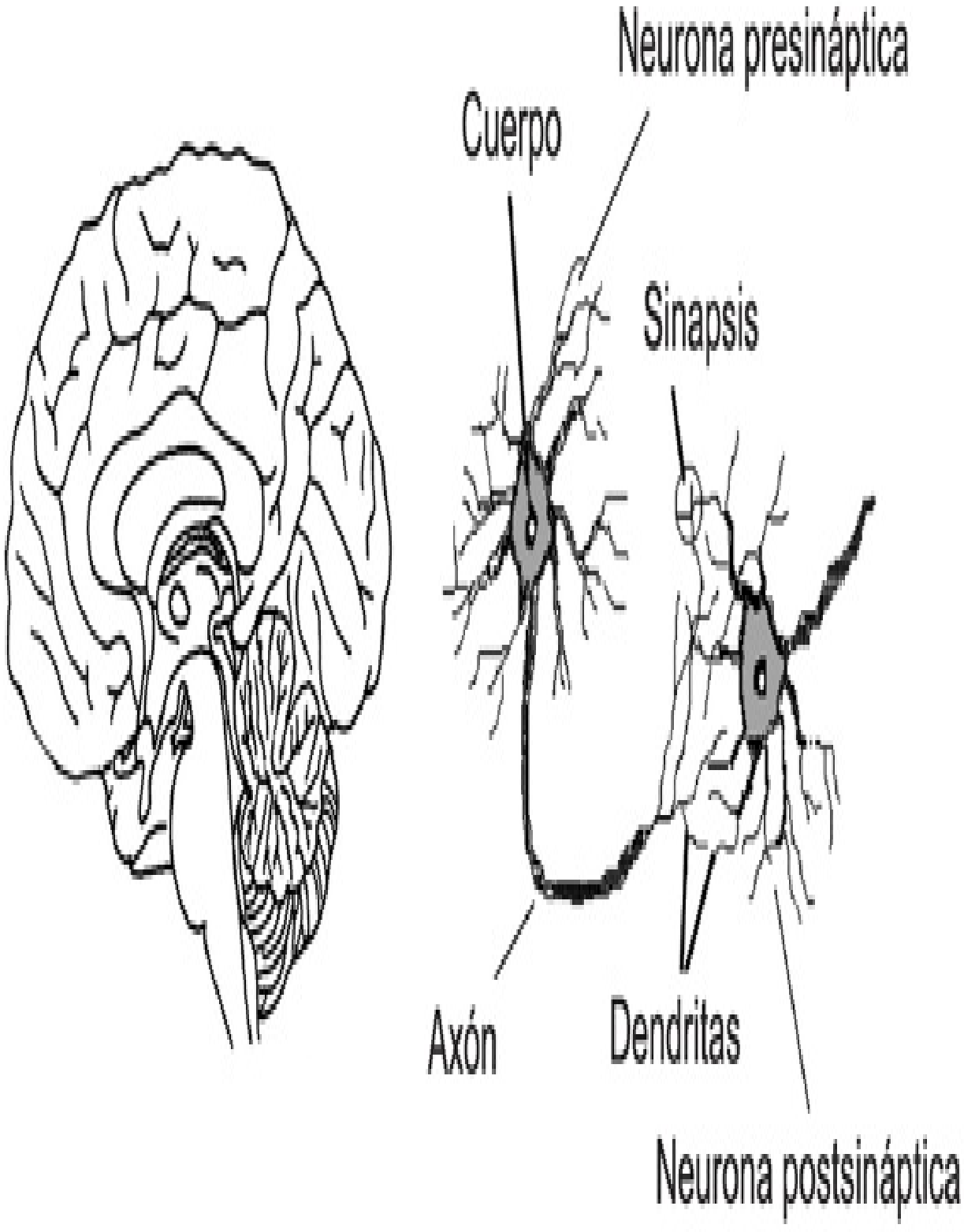

Neurona presináptica
Cuerpo
Sinapsis
Axón
Dendritas
Neurona postsináptica

FIGURA V.7. La unidad celular primordial del cerebro son las neuronas. Estas células están constituidas por un cuerpo y prolongaciones citoplasmáticas o dendritas, que en conjunto se llama dominio somatodendrítico, y un dominio axonal de longitud variable a través del cual se transmite la información del axón hacia las dendritas de las neuronas vecinas o neuronas postsinápticas.

En el caso de las neuronas, así como el de todas las células, el citoesqueleto es el soporte que le da forma tanto a las células en desarrollo como a las células maduras y provee la estructura (o arquitectura) necesaria para que cada célula desempeñe una función especializada que, como ya se mencionó, en el caso de las neuronas es la comunicación. En los axones predominan los microtúbulos largos, en una localización central, intercalados con haces paralelos de filamentos intermedios. En cambio, en las dendritas los microtúbulos son escasos al igual que los filamentos intermedios, y son muy abundantes los microfilamentos. Las neuronas también tienen un cuerpo o soma neuronal, en el que se lleva a cabo la construcción o síntesis de las proteínas que forman el citoesqueleto y otras estructuras de la célula. Las proteínas del citoesqueleto se ensamblan para formar estructuras tubulares y filamentosas, que se arreglan de manera específica para constituir el dominio somatodendrítico (formado por el soma) y el dominio axonal (formado por los axones, que terminan en la formación de los botones sinápticos). Por la forma asimétrica que adoptan las neuronas, se dice que son altamente polarizadas, es decir, que sus componentes se organizan en dos extremos opuestos. Es el caso de dos proteínas que se asocian al citoesqueleto y que se ha visto que están distribuidas en los dos polos de la neurona. Una de estas proteínas es la proteína tau, que se distribuye predominantemente en el dominio axonal y cuya función es estabilizar los microtúbulos y promover su ensamble. Las otras proteínas son las asociadas a los microtúbulos o MAP, localizadas en el dominio somatodendrítico que tienen la función de estabilizar los microtúbulos. Las proteínas asociadas al citoesqueleto, como las proteínas tau y las MAP, desempeñan un papel fundamental en la transmisión de la información nerviosa, ya que si no hay estabilización de los microtúbulos éstos se desbaratan y se interrumpe la comunicación.

MERCURIO: EL MENSAJERO DE LOS DIOSES. LAS NEURITAS: LAS PRECURSORAS DE LA COMUNICACIÓN

Rómulo se dirigió a Mercurio, el dios de la comunicación: ¿“Cómo propiciar la comunicación entre los hombres?”

Ya para los romanos el fenómeno de la comunicación era muy importante. Esto se refleja en su mitología, en la que figura Mercurio, el mensajero de los dioses, representado por un hombre con alas en los tobillos, que le permitían recorrer grandes distancias para llevar las señales y los mensajes de los dioses. De manera semejante, la comunicación en las neuronas puede recorrer grandes distancias a través de los axones y las dendritas, que son prolongaciones citoplasmáticas muy largas que provienen de las neuritas. Éstas se forman en las neuronas en desarrollo; son de longitud variable y dan origen a las dendritas y a los axones mediante un proceso de maduración que involucra el reacomodo dinámico de las proteínas y de los componentes del citoesqueleto, que se llama neuritogénesis (figura V.8). En este proceso se forman los conos de crecimiento, que forman lamelipodios, filopodios y microespigas, estructuras que se extienden sobre el sustrato donde yacen las neuronas y que son ricas en microfilamentos. En las neuritas, los microtúbulos se encuentran a todo lo largo dispuestos en forma paralela a los filamentos intermedios. Los microfilamentos rodean toda la neurita y se encuentran colocados en aposición con la membrana plasmática formando un anillo que se llama cortical. Las neuritas, además de desempeñar un papel clave en la formación de los axones y las dendritas, también son muy importantes para la formación de las sinapsis o terminaciones nerviosas, que como ya se mencionó, son los sitios de transmisión de la información entre neuronas.

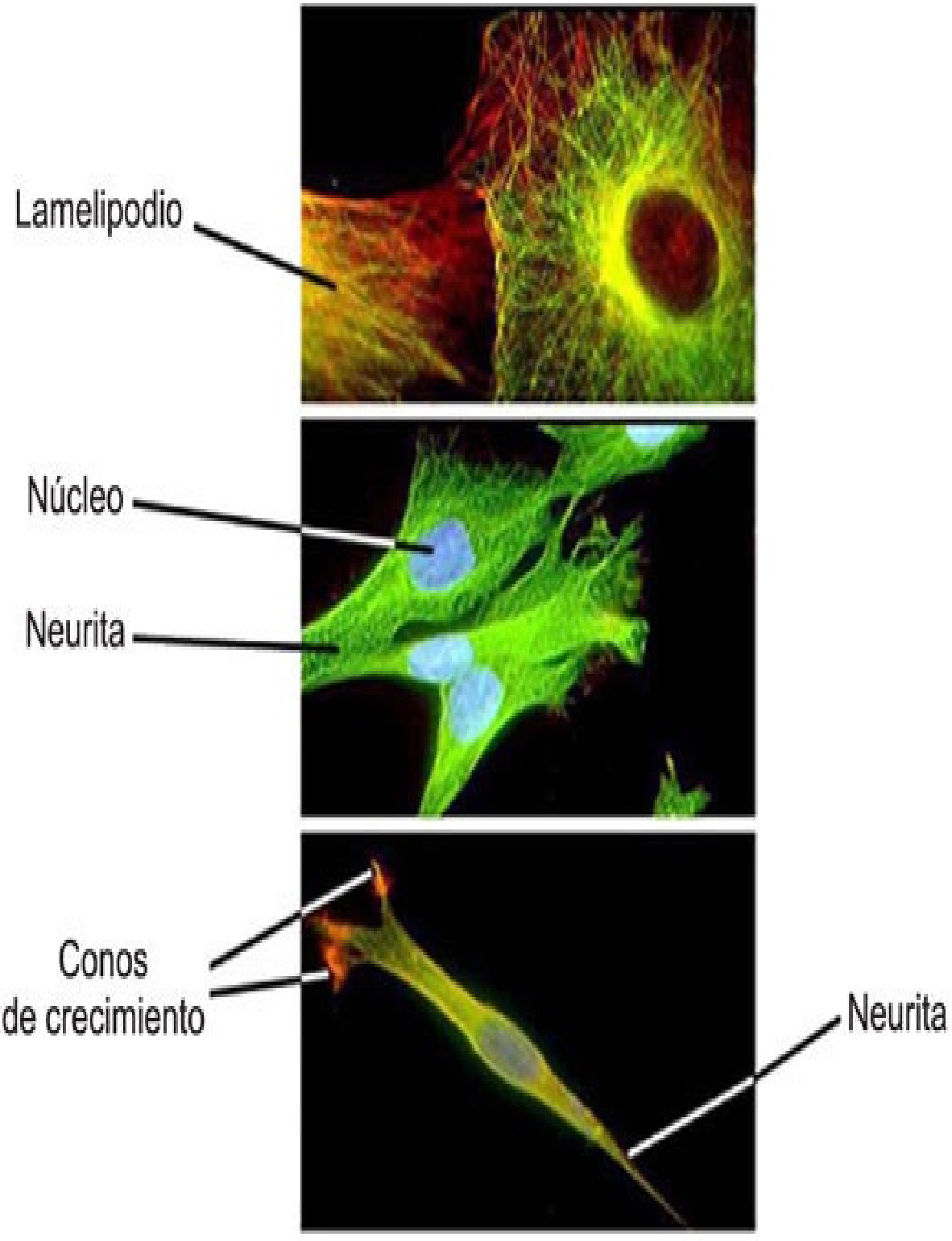
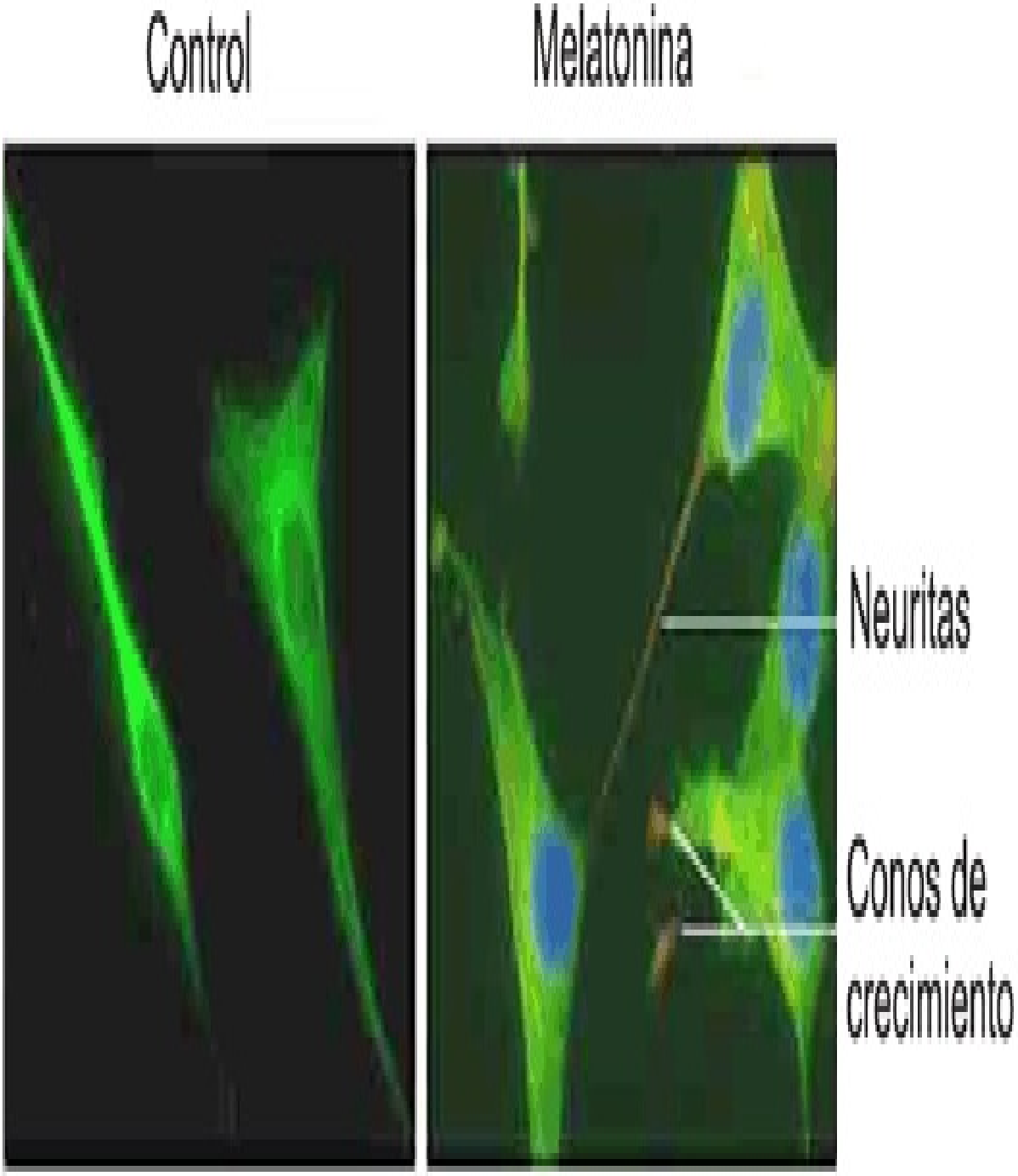

Lamelipodio
Núcleo
Neurita
Conos
de crecimiento
Neurita

FIGURA V.8. Fotomicrografía de las células N1E-115 que muestra los diferentes arreglos del citoesqueleto que se presentan durante la formación de las neuritas en las células nerviosas, proceso conocido como neuritogénesis. Las neuritas dan origen a los axones y a las dendritas. Los microtúbulos se observan en verde, los microfilamentos en rojo y cuando están localizados en el mismo sitio de la célula ambos se observan en anaranjado, como es el caso de los conos de crecimiento y los lamelipodios. Amplificación: 2500x.

Con la técnica de microscopía de fluorescencia y utilizando marcadores específicos —como anticuerpos que reconocen la tubulina, que constituye a los microtúbulos; o los que reconocen la vimentina, una proteína que forma parte de los filamentos intermedios, o la faloidina rodaminada, que se une a los microfilamentos— se observó en las células en cultivo que la melatonina aumenta la formación de neuritas.

Para estudiar este proceso, así como para tratar de discernir el mecanismo mediante el cual la melatonina induce la formación de neuritas, utilizamos como modelo experimental las células N1E-115. En estas células, la melatonina produce un alargamiento de los microtúbulos, un aumento en la organización de los microfilamentos que participan en la formación de los conos de crecimiento, de las microespigas y de los lamelipodios, que eventualmente generarán neuritas, y también una retracción transitoria de los filamentos intermedios alrededor del núcleo para luego distribuirse en las neuritas (figura V.9).



Células N15-115

FIGURA V.9. Fotomicrografía de las células N1E-115 que muestra los cambios en la organización de los microtúbulos producidos por la melatonina. Este compuesto induce el alargamiento de los microtúbulos y un aumento en la formación de neuritas. Amplificación: 2500x.

En 1994 empezamos a estudiar el mecanismo por el cual la melatonina producía los cambios en el citoesqueleto, que eventualmente originarían la formación de neuritas. Así, se describió un efecto bimodal de la melatonina sobre el ensamble de la tubulina en los microtúbulos por ensayos de polimerización in vitro. Estos experimentos se realizaron en el tubo de ensaye, combinando los componentes purificados necesarios para la reacción. Se mezcló tubulina pura de cerebro de borrego, melatonina, calcio y calmodulina, la proteína activada por calcio, y las mezclas de reacción se incubaron a 30 °C. El grado de polimerización se determinó midiendo la turbidez de la mezcla de reacción en un aparato denominado espectrofotómetro. Se encontró que la melatonina, con una concentración de 1 nM (nanomolar), que es la concentración fisiológica que circula en el plasma, en presencia de calcio aumenta el grado de polimerización de la tubulina. En tanto que en ausencia de este catión, y con una concentración muy por arriba de la que circula en el plasma (10 uM; micromolar), inhibe la polimerización y causa la ruptura de los microtúbulos (figura V.10). Estos resultados se obtuvieron también en una preparación de microtúbulos in situ, que es una preparación de microtúbulos semipurificada, en que la membrana plasmática y las membranas intracelulares se solubilizan con detergentes no iónicos.

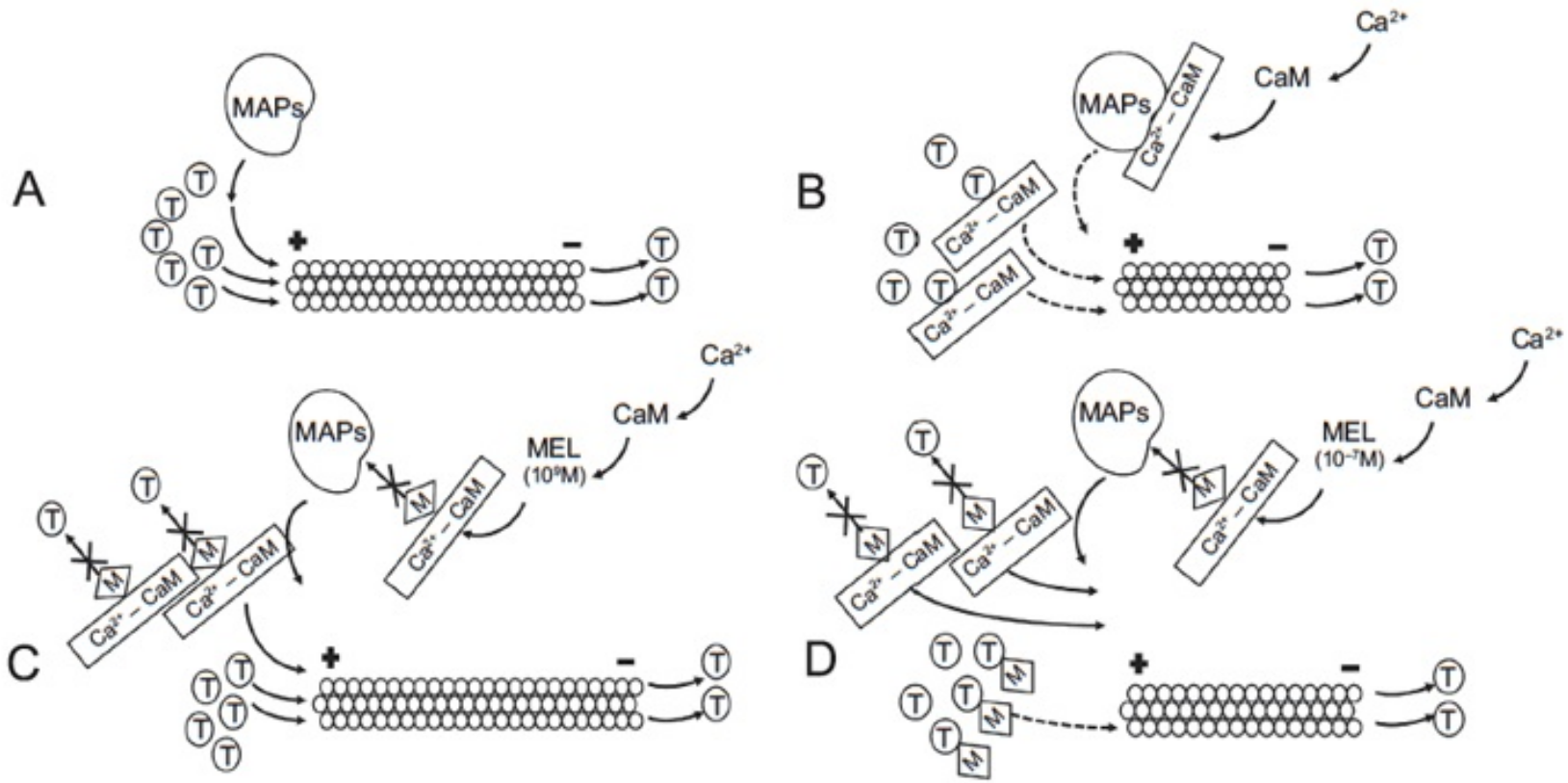


FIGURA V.10. *Esquema representativo del mecanismo por medio del cual la melatonina causa el alargamiento o la disminución del tamaño de los microtúbulos. En condiciones controladas, la tubulina (T), que es la proteína principal que forma el microtúbulo, y las proteínas* MAP, *que le confieren estabilidad, se adicionan al microtúbulo en crecimiento (panel A). La calmodulina y el calcio (Ca++ CaM) se unen a la tubulina y a las* MAP *y previenen la adición de más subunidades de tubulina y, por lo tanto, los microtúbulos se acortan (panel B). La melatonina se une a la calmodulina, bloquea este efecto y, en consecuencia, los microtúbulos se alargan (panel C). Concentraciones mayores de melatonina interactúan directamente con la tubulina e inducen un acortamiento de los microtúbulos (panel D).*

Estos resultados aclararon por qué la melatonina, cuando se administraba en concentraciones fisiológicas, aumentaba la birrefringencia del huso mitótico, producía la agregación de pigmentos en diferentes especies y aumentaba el número de microtúbulos en la glándula pineal de la rata. También aportó información sobre el mecanismo a través del cual la melatonina produce inhibición del flujo axonal, el paro de la mitosis en las raíces de la cebolla y la agregación de gránulos de pigmento.

La participación de la proteína calmodulina en el mecanismo mediante el cual la melatonina causa el alargamiento de los microtúbulos y la formación de neuritas se demostró por experimentos in vitro y en la preparación de microtúbulos in situ, que son microtúbulos aislados y funcionales, aislados del resto de los componentes celulares, en el sitio en que originalmente se cultivaron las células.

La calmodulina, cuando une calcio, cambia en el espacio (estructura conformacional) y adopta una forma de doble campana. Con esta estructura la calmodulina se une, entre otras proteínas, a la tubulina y a las asociadas con los microtúbulos (MAP) e impide el ensamble de la tubulina en los microtúbulos causando su ruptura. En 1993 demostramos que la melatonina se une a la calmodulina y que esta interacción se traduce en la inhibición de las acciones de la calmodulina. Cuando un compuesto químico inhibe las acciones de otro, se le llama antagonista. En particular, en el caso del proceso de polimerización de los microtúbulos, encontramos que la melatonina produce el alargamiento de los microtúbulos porque bloquea la acción de la calmodulina sobre los microtúbulos. Este efecto es semejante al que producen otros antagonistas de la calmodulina como la trifluoperazina y el compuesto 48/80. La preparación de microtúbulos in situ tiene calmodulina endógena que se activa en presencia de calcio. En esas condiciones los microtúbulos se colapsan alrededor del núcleo. Tanto la melatonina como los antagonistas de la calmodulina bloquean este efecto y los microtúbulos se observan alargados en todo el citoplasma.

La organización de los filamentos intermedios de vimentina también cambia en presencia de melatonina. Las células de neuroblastoma, o las MDCK incubadas con esta indolamina, muestran un desensamble transitorio de estos filamentos, que se observan alrededor del núcleo y en puntos concentrados, y ya no tienen la característica organización en forma de filamentos largos ondulados. En este caso, la PKC está involucrada en el mecanismo por el cual la melatonina causa

el rearreglo reversible de esos filamentos. La indolamina estimula la PKC, que fosforila la vimentina. La vimentina fosforilada se desensambla de los filamentos intermedios originando el cambio en la organización de los filamentos intermedios. Se llegó a esta conclusión después de varios experimentos. Por ejemplo, se obtuvo un efecto semejante cuando las células fueron incubadas con el éster del forbol, PMA, y la ruptura de los filamentos intermedios se bloqueó en presencia de un inhibidor (estaurosporina) de las cinasas, que une el grupo fosfato en los grupos serina o treonina de las proteínas. Además, se observó un incremento en la actividad de la cinasa C en las células N1E-115 incubadas con melatonina, así como un cambio en la distribución intracelular de esta enzima. Estos análisis demostraron que la melatonina, a través de la activación de la PKC, modifica no sólo la organización de los filamentos intermedios sino la de los microfilamentos de actina, ya que en las células de neuroblastoma, la melatonina también provoca un incremento en el número de células con los microfilamentos organizados en conos de crecimiento, lamelipodios y microespigas.

En este capítulo describimos cómo la melatonina colabora en la “construcción de una ciudad”, favoreciendo el ensamble y la organización de los elementos de construcción: ladrillos, mármol, mortero, muros de contención y varillas (los elementos del citoesqueleto). Pero aquí surge una pregunta: si una ciudad es devastada y se derrumba la estructura con la pérdida de la arquitectura y la desorganización de los bloques de construcción, ¿es capaz la melatonina, la molécula inmigrante, de reconstruir la estructura celular a partir de las ruinas de una ciudad? La respuesta a esta cuestión la esbozaré en el siguiente capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

Benítez-King, G., G. Ramírez-Rodríguez, D. García y F. Antón-Tay (2004), "Melatonin Synchronizes Cell Physiology Through Cytoskeletal Rearrangements", en Melatonin Biological Basis of its Function in Health and Disease, S. R. Pandi-Perumal y D. Cardinali, Landes Bioscience, USA, cap. 19, pp. 1-11.

Benítez-King, G., A. González Robles e I. Meza (2000), "El citoesqueleto", en Biología celular y molecular en México, H. Merchant y L. F. Jiménez (eds.), Prentice Hall, p. 273.

Benítez-King, G., y F. Antón-Tay (1993), "Calmodulin Mediates Melatonin Cytoskeletal Effects", Experientia 49: 635-641.

Cardinali, D. P., y F. Freire (1975), "Melatonin Effects on Brain. Interaction with Microtubule Protein Inhibition of Fast Axoplasmic Flow and Induction of Crystalloid and Tubular Formations in the Hypothalamus", Molecular Cellular Endocrinology 2: 317-330.

Meza, I., y Eugenio Frixione (1996), "Máquinas vivientes", en ¿Cómo se mueven las células?, Fondo de Cultura Económica, 1-136.

Ramírez-Rodríguez, G., I. Meza, M. E. Hernández, A. Castillo y G. Benítez King (2003), "Melatonin Induced Cyclic Modulation of Vectorial Water Transport in Kidney Derived MDCK Cells", Kidney International 63: 1356-1364.

VI. La Llorona: la pérdida de la memoria

Al doctor Daniel Cardinali

"Aaaaaaayyyy mis hijos… Aaaaaaaaaayyyy mis hijos…" Era un alarido lastimoso, sobrecogedor. Un sonido agudo que escapaba de la garganta de una mujer en agonía. El grito rebotó en el gran teocalli dedicado al dios Huitzilopochtli, el que comenzó a construir Tizoc, el que terminó Ahuizotl. El grito quedó flotando en el maravilloso palacio del entonces emperador Moctezuma Xocoyotzin.

Leyendas mexicanas de antes y después de la Conquista,

CARLOS FRANCO SODJA

Cuenta la leyenda que una mujer de pelo negro y largo vestida de blanco se aparecía por la noche en la capital de la Nueva España. Flotaba en el aire, cruzaba las calles y las plazuelas, se detenía en el cementerio buscando algo. Unos decían que era la Malinche, que había traicionado a los hijos de su pueblo; otros, que era una mujer engañada y abandonada. Lo cierto es que frente a la aparición de la Llorona, muchas personas se quedaron mudas de asombro y después ya no se acordaron de nada, ni quiénes eran, ni adónde iban, ni de dónde venían. Habían perdido la memoria.

Las neuronas pueden recibir "información" devastadora que las lleve a su destrucción. Un ejemplo de esta afirmación es lo que ocurre en la región del hipocampo del cerebro cuando sufre la acometida de compuestos tóxicos que producen radicales libres, o bien cuando las neuronas no reciben una oxigenación adecuada (hipoxia), ya sea por la acumulación de colesterol en los

vasos sanguíneos cerebrales que causa la reducción de la luz de sus conductos o por la falta de un aporte adecuado de oxígeno. Estos factores, entre otros, llevan a la muerte neuronal. La destrucción neuronal, propagada lentamente, culmina con la demencia —la pérdida de la memoria y la cognición—y la merma de la autosuficiencia del individuo (figura VI.1).

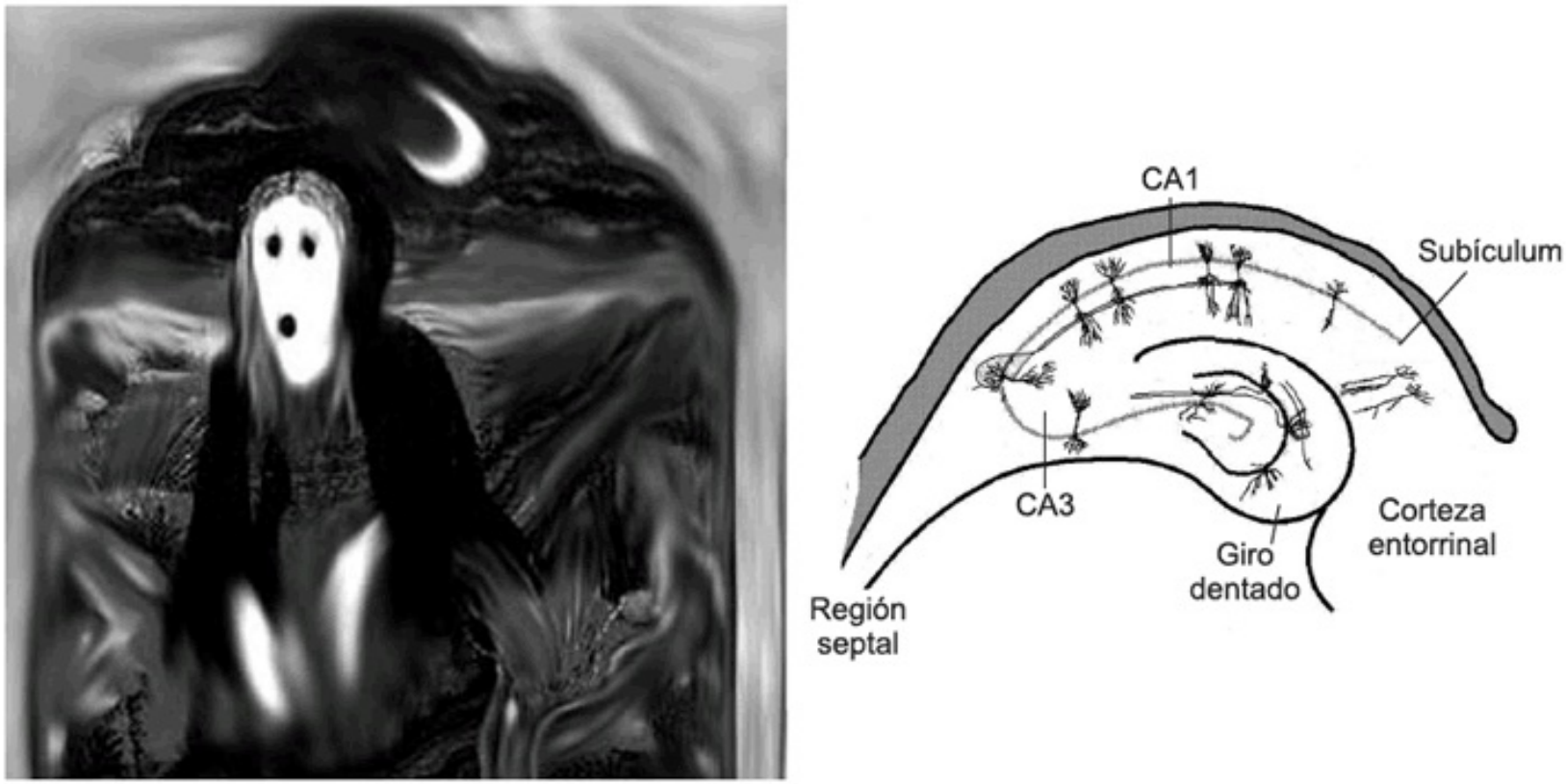


FIGURA VI.1. *El sufrimiento emocional como la angustia y el miedo causan estrés psicológico y la generación de radicales libres que dañan diferentes estructuras cerebrales, entre ellas las del sistema límbico. El hipocampo se encarga de procesar la información relacionada con los procesos de la memoria, el aprendizaje, la cognición y las emociones. Esta región del sistema límbico es una de las estructuras cerebrales dañadas en las enfermedades neurodegenerativas. De ahí que en las demencias se pierda la memoria reciente. En el panel de la derecha se muestra un esquema representativo del hipocampo, que está formado por el subículum, la corteza entorrinal y las regiones CA1, CA3, así como por el giro dentado.*

Hoy en día sabemos que el sufrimiento emocional produce estrés oxidativo e incrementa la cantidad de radicales libres. Estas especies altamente reactivas de oxígeno dañan diferentes estructuras celulares, en particular las que forman el neurocitoesqueleto, que tiene una función clave para darle forma a las neuronas y para la fisiología neuronal. El cerebro está constituido por millones de neuronas que se conectan entre sí, formando una malla muy intrincada de conexiones altamente organizadas. Para que las neuronas establezcan conexiones necesitan formar prolongaciones muy largas denominadas axones y dendritas. Cualquier agente tóxico producido por el organismo, o presente en el medio, que cause alteraciones en la forma y la estructura de las neuronas puede producir un daño cuya consecuencia es la pérdida de la función, dependiendo de la región cerebral afectada. En particular, los radicales libres provocan el deterioro de las células y finalmente la muerte.

El hipocampo es una zona del cerebro, conservada filogenéticamente con características primitivas, que forma parte del sistema límbico, conocido por esta razón como el cerebro reptil. Esta región cerebral se encarga de procesar la información relacionada con los procesos de la memoria, el aprendizaje, la cognición y las emociones. También participa en el procesamiento de los afectos, y en las enfermedades neurodegenerativas resulta profundamente afectada. En la leyenda, la Llorona pierde la memoria como consecuencia de un gran sufrimiento emocional, y los que se topan con ella la pierden por la impresión y el miedo que les causa verla aparecer flotando en el aire, mesándose los cabellos y gritando lastimeramente. Ahora sabemos que la pérdida de la memoria es un proceso gradual relacionado con el envejecimiento y el deterioro de las neuronas del hipocampo y la corteza prefrontal. Cuando este deterioro se presenta de manera prematura y progresivamente en el curso de la vida, se producen las enfermedades neurodegenerativas que se caracterizan por la pérdida de la memoria reciente y la cognición, alto grado de estrés oxidativo y alteraciones en el neurocitoesqueleto de la región del hipocampo. Esto se manifiesta como cambio en la forma de las neuronas, pérdida de axones, dendritas y conexiones nerviosas, y finalmente muerte celular (figura VI.2).

Dendritas
Axón

FIGURA VI.2. En las enfermedades neurodegenerativas se pierden las conexiones nerviosas que van de la corteza entorrinal localizada en el hipocampo a la corteza prefrontal. En estas enfermedades existe un alto grado de estrés oxidativo y el citoesqueleto de las neuronas está alterado. Esto se manifiesta como un cambio en la forma de las neuronas, así como en la pérdida de los axones y las dendritas. En consecuencia, existe pérdida de las conexiones nerviosas y finalmente ocurre la muerte celular.

LA PÉRDIDA DE LA ESTRUCTURA: EL COLAPSO Y LA DESTRUCCIÓN

¡De pronto estalló un grito anormal!: “Aaaaaaayyyy mis hijos…Hijos míos… Amados hijos del Anáhuac, vuestra destrucción está próxima”.

En las enfermedades neurodegenerativas el neurocitoesqueleto se organiza de manera anormal y posteriormente las neuronas se destruyen dejando restos que se conocen como placas amiloides seniles, neuritas distróficas y ovillos neurofibrilares. Las placas amiloides seniles están constituidas principalmente por un polipéptido insoluble formado por 42 o 43 aminoácidos llamado beta-amiloide. Los ovillos neurofibrilares están constituidos por los llamados filamentos helicoidales apareados, que a su vez están integrados por la proteína tau, y por la ubicuitina, que es una proteína que participa en el procesamiento y la degradación de las proteínas anormales. La proteína tau, que se acumula en los ovillos neurofibrilares, está fosforilada en exceso, es decir, tiene grupos fosfato en los residuos de los aminoácidos serina, treonina o tirosina, lo que provoca que la proteína sea cortada (truncada) en sitios específicos y que se origine un empalme aberrante de un segmento de esta proteína, conocido como núcleo mínimo (figura VI.3).

Ovillos
neurofibrilares

FIGURA VI.3. Esquema representativo de los ovillos neurofibrilares constituidos por los filamentos helicoidales apareados, por la proteína tau, y por la ubicuitina. Estos ovillos se depositan en las neuronas del hipocampo, y causan la muerte de las neuronas.

La destrucción de las neuronas, que lleva a la pérdida de la memoria, está relacionada con la acumulación anormal de proteínas del citoesqueleto, lo cual ocurre en los procesos de neurodegeneración que se observan en la enfermedad de Alzheimer, el mal de Parkinson, la demencia frontotemporal, la demencia pugilística, la degeneración corticobasal y la enfermedad de Pick, entre otras.

Existe un grupo de demencias que se agrupan bajo el nombre de taupatías y que tienen como denominador común la organización anormal de la proteína tau, la cual se encuentra fosforilada en exceso; esta circunstancia eventualmente lleva a la destrucción de las neuronas del hipocampo. Las placas seniles formadas por los depósitos de proteína beta-amilode se acumulan inicialmente en el cerebro en áreas de la neocorteza basal que tienen niveles bajos de mielina —la sustancia que recubre los nervios y que es necesaria para la conducción eléctrica del impulso nervioso—. Posteriormente, las placas seniles se infiltran en todas las áreas corticales, incluidas las áreas densamente mielinadas de la neocorteza. En cambio, los ovillos neurofibrilares se desarrollan en ausencia de los depósitos de la proteína beta-amiloide. Las lesiones que se producen en el interior de las neuronas se desarrollan inicialmente en la región transentorrinal (la región de transición entre el cerebro “reptil” y la corteza de reciente adquisición) y de allí se extienden a otras áreas cerebrales como el hipocampo, la neocorteza y las regiones colinérgicas del cerebro medio. Los estudios bioquímicos comparativos entre las diferentes demencias han mostrado que los agregados anormales de la proteína tau están fosforilados en diferentes grados y compuestos por diversas formas de esta proteína (isoformas). También son distintas las regiones del cerebro en las que se distribuyen, así como la morfología de las inclusiones que se forman. Existen seis estructuras diferentes de la proteína tau. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, las seis isoformas están fosforiladas anormalmente y se agregan configurando los filamentos helicoidales apareados. En cambio, en la degeneración corticobasal sólo cuatro de las isoformas de tau se agregan en filamentos anormalmente retorcidos. Se ha sugerido que estas diferencias

bioquímicas presentes en la proteína tau pueden estar relacionadas con el grado de demencia que se presenta en los enfermos. En general, en la mayoría de estos pacientes la proteína tau está fosforilada en exceso en residuos de aminoácidos que normalmente no están fosforilados en el cerebro adulto (figura VI.4).

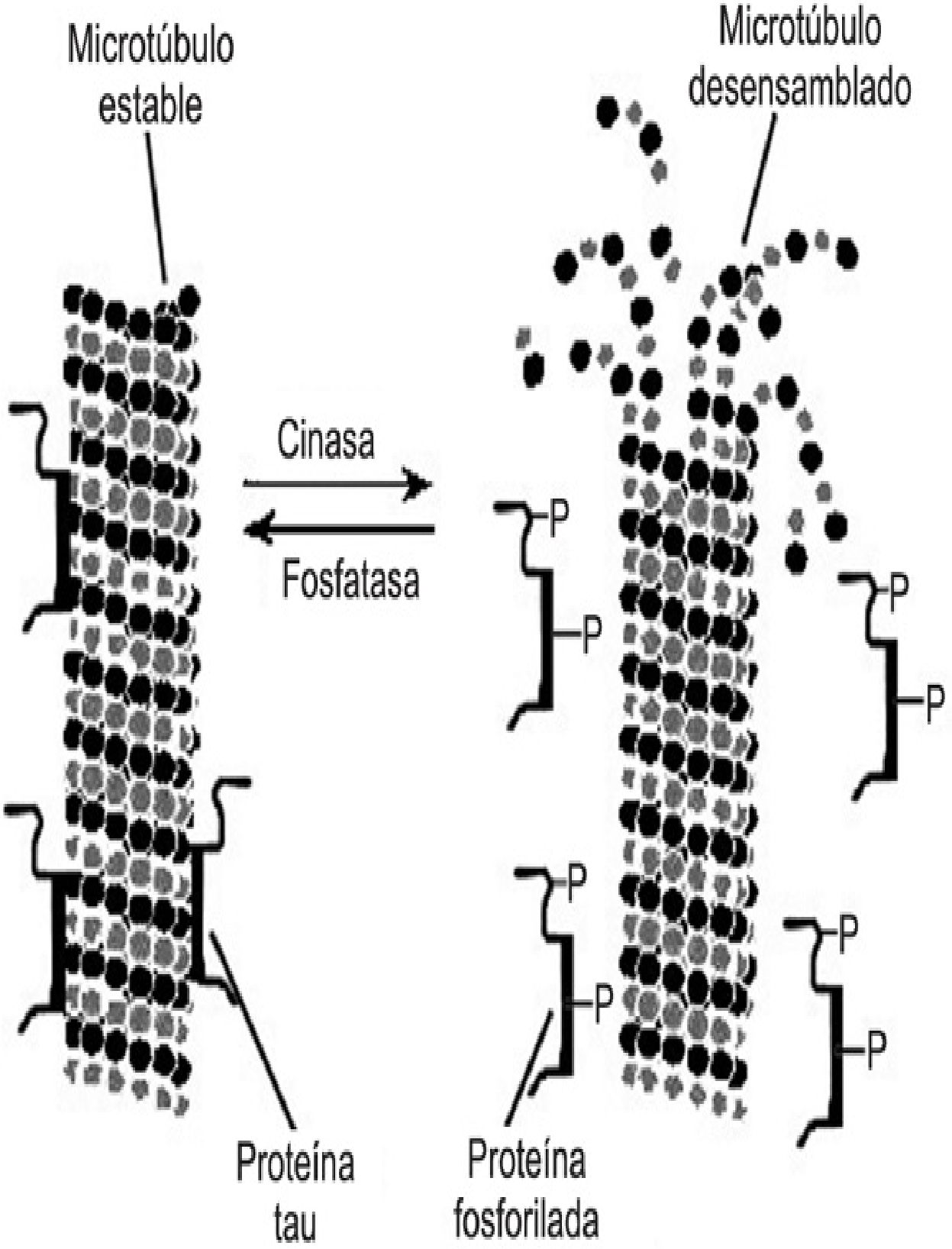

Microtúbulo estable
Microtúbulo desensamblado
Cinasa
Fosfatasa
P
P
P
P
P
P
P
P
Proteína tau
Proteína fosforilada

FIGURA VI.4. La proteína tau que forma los ovillos neurofribrilares está fosforilada en exceso. En condiciones normales esta proteína se asocia a los microtúbulos y les da estabilidad. Una vez fosforilada pierde su capacidad de unión a los microtúbulos y, por lo tanto, de estabilizarlos, y adquiere la capacidad de ensamblarse anormalmente y formar los filamentos helicoidales apareados y los ovillos neurofibrilares.

Una de las consecuencias de la excesiva fosforilación de la proteína tau es que pierde su capacidad de unirse a los microtúbulos y estabilizarlos. De tal manera que las neuronas pierden su forma altamente asimétrica, es decir, con dos polos: uno, en el que están las dendritas, y otro, en el que se encuentra el axón; por lo tanto, decrece su capacidad de transmitir la información de una neurona a otra y de transportar sustancias y organelos desde el cuerpo de la neurona hacia la sinapsis a través de los axones.

Los microtúbulos, por ser el alma de la estructura de los axones, así como partícipes en la neurotransmisión, tienen un papel clave en los fenómenos de la cognición y la memoria. En un estudio pionero realizado hace aproximadamente 50 años, se demostró la importancia que tiene la integridad de los microtúbulos del hipocampo para el proceso de la cognición y la memoria. En estos experimentos se utilizó a la colchicina, que es una sustancia que causa la despolimerización de los microtúbulos inhibiendo en forma específica su función. La administración crónica de este compuesto en el giro dentado del hipocampo en las ratas causó un déficit del aprendizaje semejante a la amnesia del aprendizaje reciente, que ahora sabemos que se manifiesta en la enfermedad de Alzheimer. En la etapa de experimentación también se observó la pérdida significativa del desempeño estratégico de la rata. Posteriormente, se demostró que los animales que presentaron estos cambios conductuales tenían una menor cantidad de espinas dendríticas en las neuronas del hipocampo formadas por microfilamentos de actina, que también son claves para la neurotransmisión.

LA TRANSFORMACIÓN DE LA LEYENDA: LA MELATONINA, UN COMPUESTO NEUROPROTECTOR

Dicen que la Llorona era la diosa Cihuacóatl, la deidad protectora de la raza que vagaba por los lagos y los templos del Anáhuac. A la llegada de los españoles e iniciada la conquista, algunos aseguraban que era Malintzin, quien traicionó a sus hijos.

Con el paso de los años, la leyenda de la Llorona fue rebautizada con otros nombres, según la región en que fue difundida. Hoy en día, hay personas que aseguran haberla visto; otras más no la han vuelto a ver y para muchos ha quedado en la memoria como una simple leyenda. Tal vez el principal agente protector generado contra el miedo que provocaba la creencia en la aparición del fantasma de la Llorona fue transformar la creencia en un relato; así se convirtió en una leyenda que se fue propagando entre los habitantes de la ciudad de México y que se transmitió de generación en generación. De la misma manera como evolucionó la leyenda de la Llorona para convertirse en un mecanismo de protección contra el miedo que provocaba en la población, la transformación y la aplicación del conocimiento generado en laboratorios de científicos de todo el mundo es fundamental para llegar a entender cómo funciona el cerebro normal y el cerebro de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas y para diseñar estrategias que propicien la protección contra agentes dañinos. Parte de la información que se ha obtenido con el trabajo experimental indica que los agentes antioxidantes y los restablecedores de la citoarquitectura neuronal, como la melatonina, pueden ser herramientas muy útiles para detener el deterioro neuronal y, por lo tanto, la pérdida de la memoria y de la cognición.

Los primeros trabajos acerca del efecto protector de la melatonina en las neuronas del hipocampo (la estructura cerebral que se ve más afectada en las demencias) se publicaron en 1996, tres años después del descubrimiento de la acción antioxidante de la melatonina. En 1993, el doctor Rüdiger Hardeland, junto con el doctor Russ Reiter, y los estudiantes de posgrado Buckhard Poeggler y Dun-Xian Tan descubrieron que la melatonina es un potente captador de radicales libres. Estos investigadores comprobaron que esta indolamina podía

actuar como antioxidante y sugirieron que, en consecuencia, podría actuar como neuroprotector. A partir de la publicación de estos trabajos, se generó una serie de experimentos que culminaron con la demostración de que la melatonina es un eficaz neuroprotector. En 1995 se demostró in vitro, en homogenados de cerebro, que la melatonina previene el daño oxidativo producido por el peróxido de hidrógeno, sustancia que se usa experimentalmente para producir radicales libres. Posteriormente, en 1996, se utilizaron roedores como modelo de experimentación. A las ratas se les administró 10 mg/kg de peso de ácido kaínico, el cual induce principalmente daño oxidativo en las neuronas. Además, se les aplicó 2.5 mg/kg de peso de melatonina, simultáneamente, o después de inocular el ácido kaínico (figura VI.5). Este experimento mostró que la melatonina impidió la muerte neuronal inducida por el ácido kaínico; al mismo tiempo otros autores demostraron que la indolamina impidió el estrés oxidativo en una línea celular obtenida de la región del hipocampo que, como ya mencioné, es una estructura clave en el proceso de la memoria y de la cognición. Con el tiempo se han empleado otros compuestos tóxicos, además del ácido kaínico, para inducir daño tanto en el hipocampo como en la memoria, y en todos los casos el daño se pudo prevenir con melatonina. Entre estos compuestos se encuentra el tolueno, el thinner, la 6-hidroxidopamina, el metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MTPT), así como el glutamato, que provoca daño neuronal por aumento en la neurotransmisión excitatoria. Todas estas sustancias causan alteraciones conductuales y patológicas, por lo cual se les ha utilizado para investigar el efecto protector de la melatonina en la neurodegeneración. Los resultados derivados de estos estudios indican que la melatonina previene y revierte el daño oxidativo producido por estos compuestos, así como las deficiencias producidas en las capacidades cognitivas de los animales de experimentación.

Ácido kaínico
Melatonina

FIGURA VI.5. La administración de ácido kaínico en el hipocampo de la rata causa estrés oxidativo y muerte neuronal. La melatonina administrada al mismo tiempo, antes o después de este compuesto, actúa como un neuroprotector ya que protege las neuronas del daño y la muerte inducidas por el ácido kaínico.

LOS RECURSOS DE PROTECCIÓN

…A dónde iréis… a dónde os podré llevar para que escapéis a tan funesto destino… hijos míos, estáis a punto de perderos.

Esto balbuceaba la Llorona mientras flotaba en el aire, con su afán de prevenir y proteger a sus hijos. Muchos recursos surgieron a través de los siglos para proteger a los hijos del Anáhuac.

La melatonina, por su parte, actúa de diferentes formas para ejercer su acción neuroprotectora. Esta indolamina protege las células del daño que causan los radicales libres no sólo por su capacidad antioxidante, captadora de radicales libres, sino también por la capacidad que tiene de aumentar la actividad de las enzimas antioxidantes en las neuronas y de restablecer la estructura del neurocitoesqueleto.

Entre estos efectos neuroprotectores se sabe que el depósito de proteína beta-amiloide en las placas seniles puede ser prevenido por la melatonina. Esta indolamina interactúa con los polipétidos Abeta1-40 y Abeta1-42 e inhibe las conformaciones beta plegadas y fibrillas amiloides. Asimismo, se ha demostrado que la hiperfosforilación de la proteína tau inducida por la wortmanina —un agente químico que produce daño en las neuronas piramidales del hipocampo— se inhibe con la administración de melatonina en el ventrículo lateral de las ratas. La indolamina también inhibe la formación de elementos anormales de los microtúbulos, como filamentos helicoidales apareados.

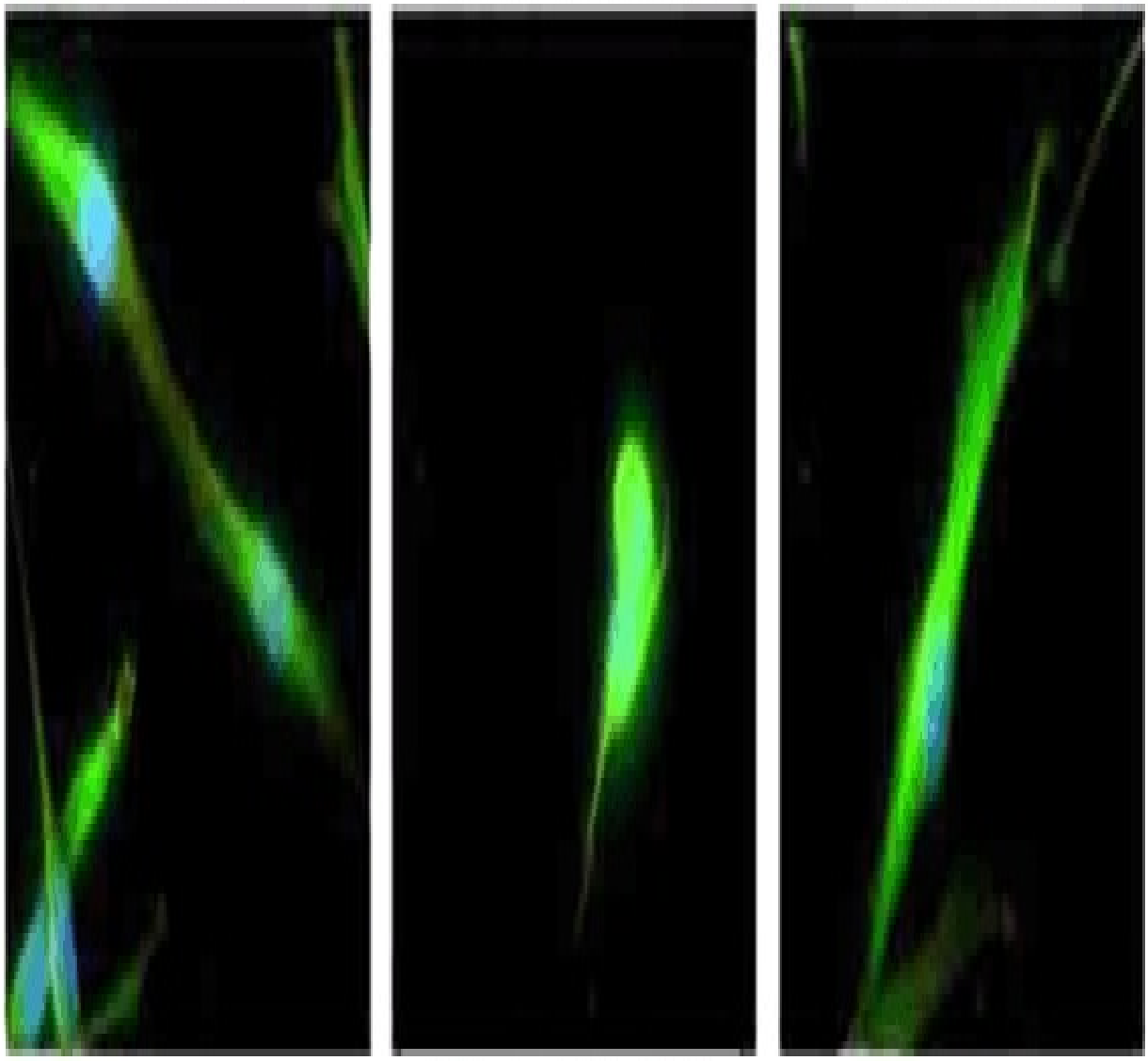
En 2003 realizamos unos experimentos en los que utilizamos el ácido ocadaico para inducir cambios neurodegenerativos en las células de la línea neuronal N1E-115, semejantes a los que se producen en las demencias. El ácido ocadaico es un compuesto químico que inhibe la actividad de las fosfatasas —enzimas que remueven los grupos fosfato— y, en consecuencia, provoca un aumento de la fosforilación de las proteínas. En este modelo de neurodegeneración demostramos que la melatonina cuando se administra dos horas antes,

simultáneamente o dos horas después de inoculado el ácido ocadaico previno, impidió o revirtió el daño causado a los microtúbulos por este compuesto, y las células, en lugar de presentar microtúbulos desensamblados, colapsados y enrollados alrededor del núcleo como un ovillo, mostraron microtúbulos arreglados en forma normal en las prolongaciones citoplasmáticas o neuritas. Además, esta indolamina protegió las células de la muerte programada, o apoptosis, y disminuyó la cantidad de radicales libres, favoreciendo la protección de estas células del daño provocado por los radicales libres y de la muerte causada por el ácido ocadaico (figura VI.6). Estos hallazgos, junto con los que hemos descrito sobre la melatonina como estimulante de la formación de nuevas neuritas, mediante la inducción de la organización de microfilamentos de actina en los conos de crecimiento, los lamelipodios y las microespigas, que finalmente culminan con la formación de las neuritas, han sugerido que la melatonina puede ser útil en el tratamiento de los pacientes con demencia, ya que restablece la citoarquitectura neuronal alterada de estos pacientes. Además de la información obtenida en modelos animales y de neurodegeneración en cultivo, diversos estudios clínicos con humanos indican que la melatonina detiene el deterioro cognitivo y la pérdida de la memoria.

Control

Ácido ocadaíco

Melatonina



Células N1E-115

FIGURA VI.6. Fotomicrografía que muestra el efecto protector de la melatonina sobre el neurocitoesqueleto en las células N1E-115. El citoesqueleto se colapsa y se enrolla alrededor del núcleo en las células N1E-115 tratadas con ácido ocadaico. En cambio, en las células que se incuban con melatonina simultáneamente, antes o después del ácido ocadaico, el citoesqueleto se protege del daño producido por este compuesto. Ampliación: 2500x.

En 1998, el doctor Daniel Cardinali y su grupo de trabajo publicaron las observaciones que obtuvieron cuando administraron melatonina a gemelos monocigotos con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer y ocho años de evolución. La aparición de la enfermedad se manifestó con la pérdida de la memoria, con una diferencia de seis meses. A uno de los gemelos le administraron melatonina y al otro placebo, que es una cápsula que contiene azúcar en lugar de melatonina. Los investigadores descubrieron en primera instancia que la calidad del sueño del gemelo tratado con melatonina mejoró considerablemente. El 45% de los pacientes con demencia tipo Alzheimer sufre alteraciones en el ciclo vigilia-sueño y de agitación al atardecer, por lo que se habían realizado muchos esfuerzos para tratar de aliviar estos trastornos de los ritmos circadianos. De esta manera se encontró que la melatonina disminuye el insomnio y las alteraciones de la temperatura corporal. Posteriormente se hicieron experimentos exponiendo a los pacientes a un tratamiento con luz (fototerapia), con el objetivo de suprimir la síntesis de la melatonina y de sincronizar sus ciclos circadianos con el ciclo luz-oscuridad. Con este fin, 14 pacientes con diagnóstico de Alzheimer fueron atendidos con luz brillante durante la mañana. El resultado de este tratamiento fue que los pacientes durmieron más por la noche, menos durante el día y mejoraron sus capacidades cognitivas. En otro estudio se comprobó que la melatonina detiene el deterioro cognitivo producido en la demencia tipo Alzheimer. Asimismo, a 14 pacientes, ocho mujeres y seis hombres, se les administró melatonina en cápsulas gelatinosas a la hora de dormir. El tratamiento duró de 23 a 35 meses. Los pacientes tenían alteraciones cognitivas y atrofia en la región bitemporal y cortical del cerebro. Los resultados obtenidos indicaron que los pacientes tuvieron una mejor calidad de sueño y que el deterioro cognitivo no progresó. Recientemente, otros grupos e investigadores se han sumado al esfuerzo del doctor Cardinali estudiando los efectos terapéuticos de la melatonina en la

enfermedad de Alzheimer. Un estudio novedoso que hay que mencionar aquí es el que realizó el grupo de trabajo del doctor Kumar del Departamento de Psiquiatría y Ciencias de la Conducta de la Escuela de Medicina de la Universidad de Miami, en Florida, en los Estados Unidos, el cual consistió en tratar a los enfermos de Alzheimer con música.

Y LA MÚSICA CALMA EL ALMA Y TAMBIÉN MODIFICA LOS NIVELES DE MELATONINA

Dicen en el pueblo de Tacuba que un día que se apareció la Llorona, alguien le cantó una dulce canción. La Llorona dejó de gritar, y poco a poco, después de esbozar una leve sonrisa, se desvaneció lentamente en el aire.

Aunque aún suscita controversia, la utilidad de la música en el tratamiento de diversas enfermedades (musicoterapia) se ha convertido en una especialidad terapéutica innovadora en muchos países. Todos conocemos los efectos relajantes que tiene cierta música, pero hasta hace muy poco se han empezado a investigar los alcances de escuchar música en los niveles de las hormonas. En los músicos, por ejemplo, se sabe que la cantidad de melatonina que circula en el plasma es mayor en relación con personas de la población que no escuchan música con tanta frecuencia. El grupo de trabajo del doctor Kumar en los Estados Unidos investigó el efecto de la musicoterapia en los enfermos con diagnóstico de Alzheimer, a quienes se obligó a escuchar música en sesiones de 30 a 40 minutos. Estas sesiones se realizaron durante la mañana por cuatro semanas. Las concentraciones de melatonina en el suero de los pacientes aumentaron significativamente después de las sesiones musicales y permanecieron así aun después de seis semanas de concluida la musicoterapia. Los pacientes, además, mostraron un mejor estado de ánimo (figura VI.7).

FIGURA VI.7. Las sesiones con música (musicoterapia) causan un incremento en los niveles de melatonina en pacientes con diagnóstico de Alzheimer, así como una mejoría en el estado de ánimo.

Aun cuando este tipo de terapia no indica cuál es el o los mecanismos para detener la neurodegeración, la experiencia que nos enseña es la importancia de utilizar muchos recursos y enfoques para atacar una enfermedad.

Hoy en día hablamos de terapias multidiciplinarias e integrativas para combatir una enfermedad; no estamos en busca de una cura mágica, sino de múltiples aproximaciones que propicien una mejor calidad de vida de los pacientes.

Muchos grupos de investigación en México y en el mundo están dedicados al estudio multidisciplinario del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Uno de ellos, integrado por el doctor Raúl Mena en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav), del Instituto Politécnico Nacional, se ha enfocado al estudio de la organización de los ovillos fibrilares para entender cómo se generan e impedir su acumulación.

Otro grupo, el del doctor Genaro Ortiz, discípulo del doctor Russel Reiter, trabaja actualmente en la ciudad de Guadalajara, en el Centro de Investigación Biomédica de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, y está dedicado a buscar, tanto a nivel clínico como básico, el bienestar no sólo del paciente con Alzheimer sino también el de sus familiares.

Finalmente, es importante mencionar que además de la información que poseemos sobre la utilidad de la melatonina en el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer, se han realizado múltiples esfuerzos e investigaciones para explorar su utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, de Huntington, de la esclerosis múltiple y de la epilepsia. No obstante estos esfuerzos, hasta hoy los resultados no son definitivos, pero en términos generales se apoya el uso de la melatonina para sincronizar los diferentes ritmos biológicos alterados en pacientes con estas enfermedades. Sin embargo, y a pesar de los escasos estudios clínicos realizados en relación con el uso terapéutico de la melatonina, las investigaciones a nivel básico que mencioné indican que esta indolamina tiene las características necesarias para funcionar como un buen

neuroprotector: primero, es un potente captador de radicales libres; segundo, es una molécula que se difunde a través de la membrana plasmática y penetra las células, cruza la barrera hematoencefálica y penetra el cerebro, y, finalmente, previene, protege y restablece la estructura del neurocitoesqueleto, requerimiento fundamental para mantener la función neuronal.

BIBLIOGRAFÍA

Benítez-King, G., I. Túnez, A. Bellón, G. G. Ortiz y F. Antón-Tay (2003), "Melatonin Prevents Cytoskeletal Alterations and Oxidative Stress Induced by Okadaic Acid in N1E-115 Cells", Experimental Neurology 182: 151-159.

Benítez-King, G., L. Ortiz-López, S. Morales-Mulia, G. Jiménez-Rubio, G. Ramírez-Rodríguez e I. Meza (2006), "Phosphorylation-Dephosphorylation Imbalance of Cytoskeletal Associated Proteins in Neurodegenerative Diseases", Recent Patents on CNS Discovery 1: 1-12.

Benítez-King, G., G. Ramírez-Rodríguez, L. Ortiz e I. Meza (2004), "The Neuronal Cytoskeleton as a Potential Therapeutical Target in Neurodegenerative Diseases and Schizophrenia", Current Drug Targest in CNS & Neurological Disorders 3 (6): 515-533.

Cardinali, D. P., L. I. Brusco, C. Liberczuk, y A. M. Furio (2002), "The Use of Melatonin in Alzheimer's Disease", Neuro Endocrinology Letters. Supplement 1: 20-23.

Mayo, J. C., R. M. Sáinz, D. X. Tan, I. Antolin, C. Rodríguez, y R. J. Reiter (2005), "Melatonin and Parkinson's Disease", Endocrine 27(2): 169-178.

Wischick, C. M., R. Charles, Hardington y R. Mena (1995), "Molecular Determinants of Paired Helical Filament Assembly and its Therapeutic Implications in Alzheimer's Disease", International Review of Psychiatry 7: 299-338.

VII. El neurocitoesqueleto anormal en las enfermedades psiquiátricas: desde la tristeza infinita hasta la locura

A la memoria

del doctor Héctor Alejandro Ortega Soto

"¡Levántate, Juana, mi señora, levántate!", le dijo la gobernanta a la infanta Juana de Castilla y Aragón, hija de los Reyes Católicos Isabel y Fernando, y nieta por vía materna de Juana la Beltraneja, famosa por su locura. ¡"Mi señora, alégrate! Han venido a traer el retrato de tu prometido el príncipe Felipe de Borgoña, tu matrimonio es un hecho y pronto viajarás a Flandes para reunirte con él…"

Al igual que en las demencias, se ha demostrado que en las enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, la depresión mayor y el trastorno bipolar, el neurocitoesqueleto se encuentra alterado en la región del hipocampo y que un factor de riesgo importante para el desarrollo de estas enfermedades es el estrés psicológico, que se traduce en un aumento en la cantidad de radicales libres que dañan las neuronas. Juana de Castilla y Aragón pasó a la historia con el nombre de Juana la Loca. Madre de Carlos V y esposa de Felipe el Hermoso, tuvo una vida desgraciada. Separada de su tierra natal a muy temprana edad vivió en un ambiente extraño —la corte de Flandes, hoy Bélgica—, en condiciones de tristeza y frustración. A la edad de 30 años heredó el imperio más grande del mundo de su tiempo. Sin embargo, el resto de sus días permaneció recluida en una prisión por órdenes de su propio hijo Carlos V. Quiza si ella hubiera vivido en este tiempo y nos permitiera tomarle una muestra de sangre, habríamos encontrado que la cantidad de radicales libres era abundante. Si le pudiéramos hacer una tomografía, encontraríamos alteraciones importantes en la región del

hipocampo de su cerebro (figura VII.1).

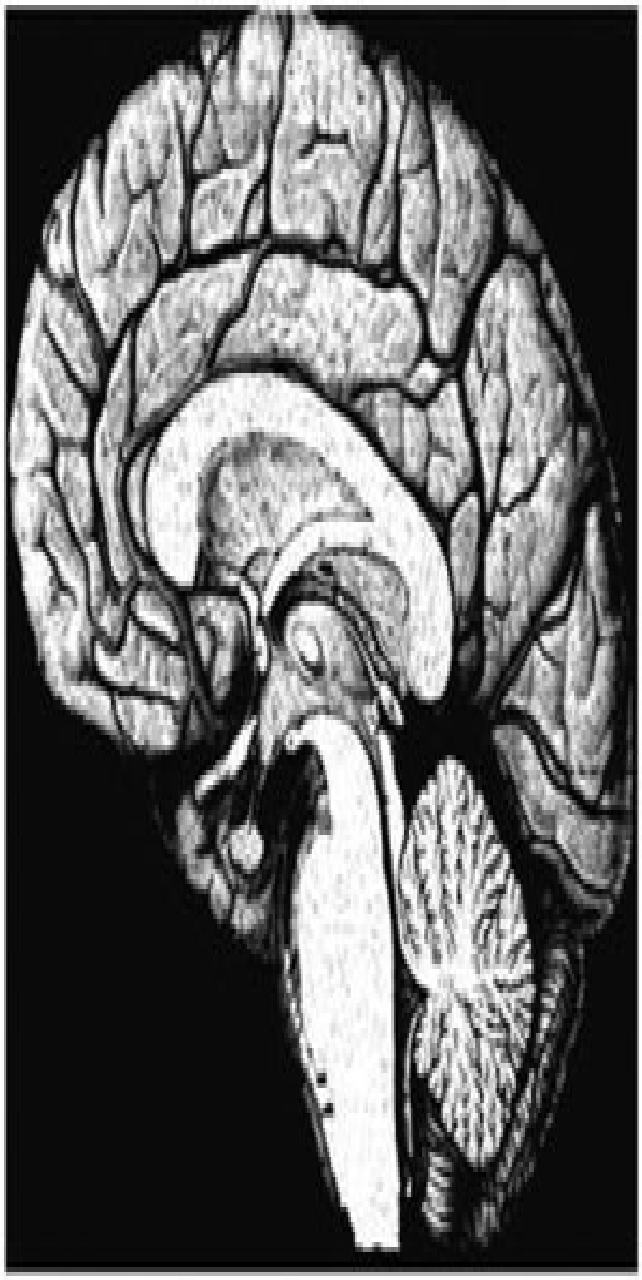


FIGURA VII.1. Juana de Castilla y de Aragón, la hija de los Reyes Católicos de España, padeció un trastorno psiquiátrico. Pasó a la historia con el nombre de Juana la Loca, por lo que en aquel entonces se conocían como desvaríos. En la actualidad se sabe que los trastornos psiquiátricos se deben en gran medida a las alteraciones biológicas que se presentan en el cerebro de los pacientes que padecen este tipo de enfermedades.

Gracias a la donación altruista hecha por pacientes con trastornos psiquiátricos, ha sido posible realizar estudios post mortem con sus cerebros y conocer las alteraciones que tienen a nivel neuronal y determinar qué regiones son las más afectadas. Mediante la obtención de rebanadas muy delgadas (alrededor de 200 μ) de la región del hipocampo del cerebro de pacientes que fueron diagnosticados por padecer esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión, y utilizando tinciones como la de plata o la de Golgi, se logró demostrar que en esta región del cerebro existe atrofia celular, pérdida de neuronas y reducción del volumen y de la densidad. Con este tipo de estudios también se comprobó que existe pérdida de las dendritas de las neuronas que emiten vías nerviosas de la región del subículum y la corteza entorrinal a la corteza prefrontal (figura VII.2).

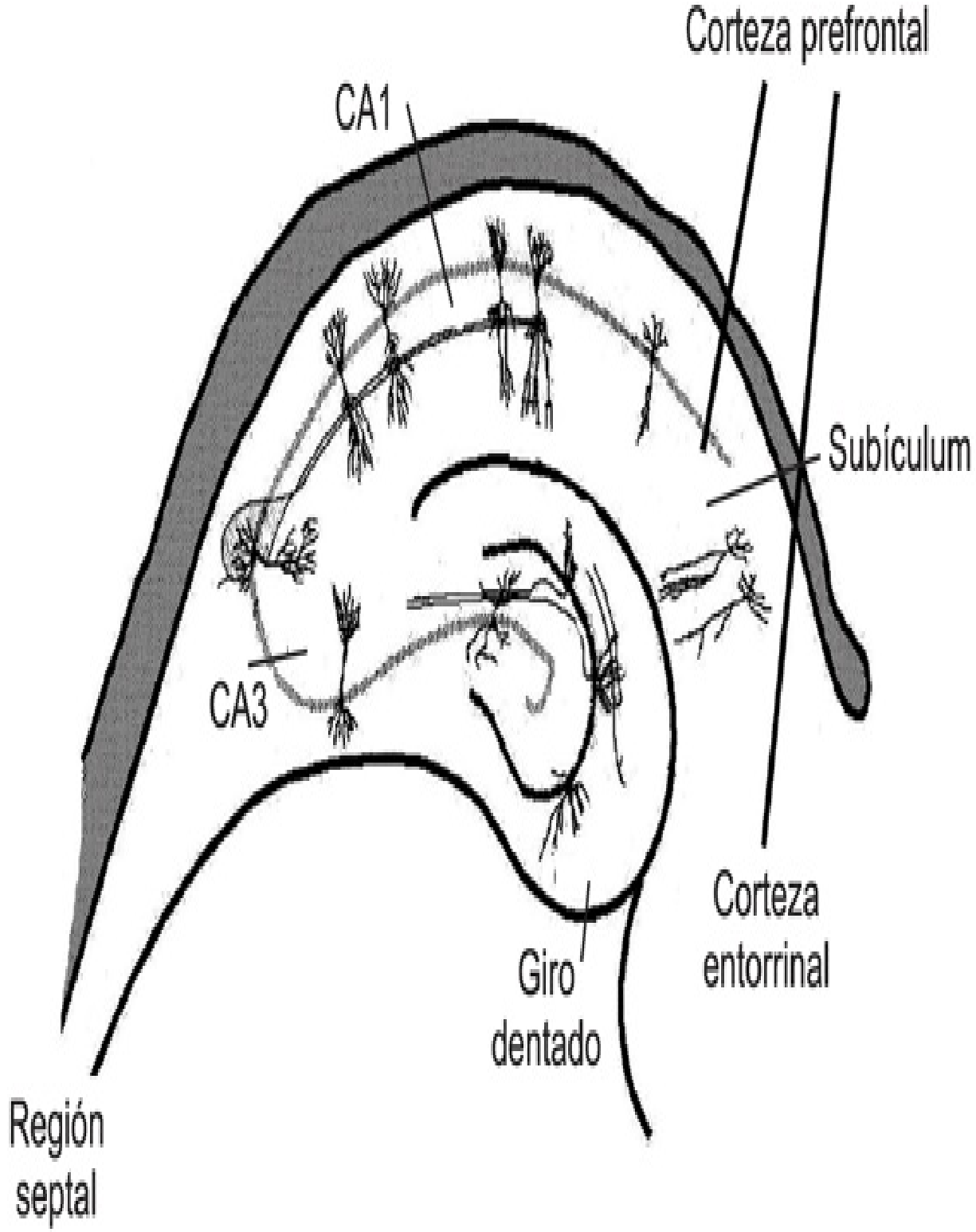

Corteza prefrontal
CA1
Subículum
CA3
Corteza
entorrinal
Giro
dentado
Región
septal

FIGURA VII.2. Esquema representativo del hipocampo. Esta región del cerebro se encuentra afectada en enfermedades mentales como la esquizofrenia. El volumen y la densidad de las neuronas está disminuido, existe atrofia neuronal y la interrupción de las conexiones nerviosas que se establecen entre el subículum y la corteza entorrinal del hipocampo y la corteza prefrontal.

Un estudio pionero realizado por Arnold y sus colaboradores en 1991 demostró por primera vez que las neuronas de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia sufren alteraciones en las proteínas del citoesqueleto. Estos investigadores utilizaron anticuerpos que reconocen las proteínas asociadas a los microtúbulos, llamadas MAP-2 y MAP-5, y cuya función es estimular el ensamble de estos elementos del citoesqueleto. En condiciones normales, dichas proteínas se localizan en las dendritas. Lo que descubrieron estos científicos fue que en cinco pacientes con esquizofrenia las proteínas estaban ausentes en la región del subículum del hipocampo. Además, fue el primer trabajo en que se utilizaron marcadores moleculares específicos de las dendritas, con el cual se demostró que estas prolongaciones citoplasmáticas se pierden en la esquizofrenia. Como control positivo, se utilizaron las proteínas neurofilaminas que forman los filamentos intermedios y que están distribuidas en el cuerpo de la neurona y ausentes en las dendritas. Las neurofilaminas se estudiaron tanto en el grupo de los sujetos normales como en el de los pacientes con esquizofrenia.

Experimentos semejantes fueron realizados en otras enfermedades psiquiátricas como la depresión y el trastorno bipolar con resultados semejantes. De tal manera que, en conjunto, esta información comprueba que en los trastornos psiquiátricos como esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión existen alteraciones en el neurocitoesqueleto que eventualmente provocan la pérdida de las conexiones sinápticas. Desde este punto, el daño neuronal puede seguir progresando hasta llegar a la muerte celular programada, o apoptosis (figura VII.3).

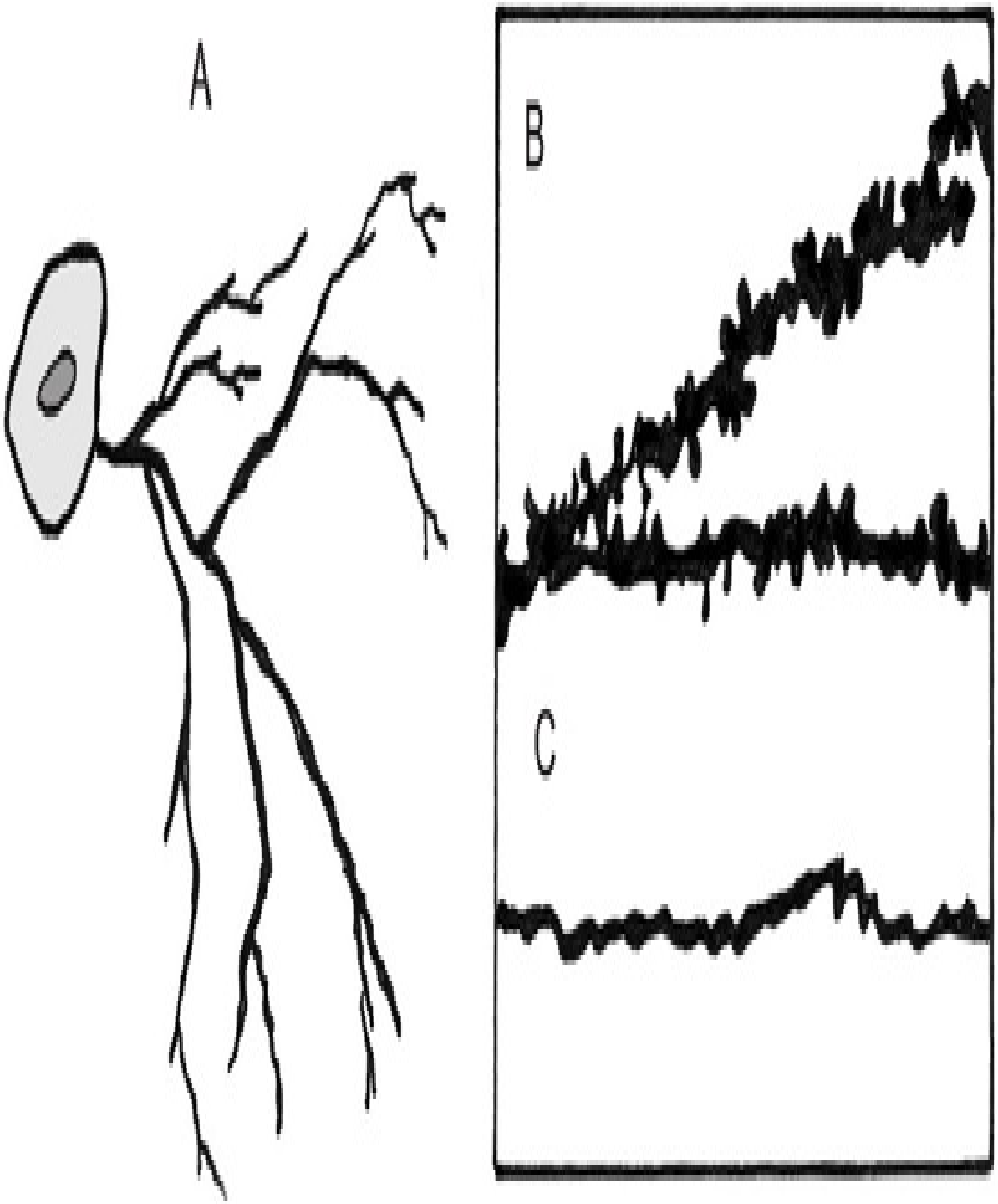

A
B
C

FIGURA VII.3. Esquema representativo de una neurona que presenta ramificaciones conocidas como árbol dendrítico (panel A). Las ramas del árbol dendrítico tienen espinas, que son las estructuras mediante las cuales una neurona se une o hace sinapsis con otra neurona. En el panel B se muestra el esquema de una rama dendrítica amplificada de un sujeto normal. Esta rama dendrítica muestra una gran cantidad de espinas. En el panel C se muestra la rama dendrítica amplificada de una neurona de un paciente con esquizofrenia. La densidad de espinas dendríticas se encuentra muy disminuida.

EL ESTRÉS OXIDATIVO: EL DERRUMBE DEL NEUROCITOESQUELETO

¡Archiduquesa Juana, estás decaída, pálida, ojerosa! Tu marido Felipe dijo que se iba de cacería. No te aísles, no te derrumbes; ocúpate del gobierno, del castillo, ocúpate, ocúpate…

El estrés oxidativo está asociado al estrés psicológico. Se ha descubierto que un factor importante en la aparición de la esquizofrenia, además del hereditario, es el estrés que sufren algunas madres durante el embarazo. En el desarrollo del cerebro y del sistema nervioso central del feto, la ansiedad, la angustia y los choques emocionales (estrés psicológico) de la madre generan especies altamente reactivas de oxígeno que dañan las neuronas y alteran las vías de conexión nerviosa. Con el transcurso de los años, los hijos de estas madres, al llegar a la adolescencia y exponerse a su vez a algún evento estresante, manifiestan el primer episodio psicótico, que es uno de los síntomas de la esquizofrenia.

Actualmente, existen tres piezas de información que han resultado de gran importancia para apoyar la idea de que el estrés oxidativo daña el neurocitoesqueleto y que este daño ocurre con mayor frecuencia en los pacientes psiquiátricos y con enfermedades neurodegenerativas. Una de estas evidencias es la demostración de que la cantidad de radicales libres y los niveles de enzimas antioxidantes presentes en el torrente sanguíneo de los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar son elevados. Otra pieza de información importante han sido los estudios post mortem mediante los cuales se demostraron alteraciones en la morfología neuronal y la pérdida de conexiones sinápticas en la región del hipocampo de estos pacientes (figura VII.4). La tercera pieza de información clave que llevó a concluir que los radicales libres causan daño al neurocitoesqueleto provino de experimentos in vitro en los cuales se probaron diferentes compuestos tóxicos. Uno de éstos es el compuesto cíclico 2-metil-1,4-naftoquinona (menadiona). En presencia de la menadiona, los microtúbulos se despolimerizan y se incrementan los niveles de los filamentos

intermedios; además, la oxidación modifica el grado de movilidad eléctrica de las proteínas del citoesqueleto cuando se separan en un campo eléctrico (electroforesis), lo que indica que se han cambiado las cargas negativas en los aminoácidos de estas proteínas alterando sus propiedades. Se han obtenido otras evidencias cultivando neuronas humanas obtenidas de la corteza cerebral. Estas células, en presencia del butilhidroperóxido —una neurotoxina que genera una gran cantidad de radicales libres— experimentan la ruptura de los tres componentes del citoesqueleto: microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios. La polimerización de la actina también es afectada por el estrés oxidativo. El peróxido de hidrógeno inhibe el ensamble de los monómeros de actina (actina globular) y desensambla los polímeros de actina (actina filamentosa), modificando el balance de la actina estructurada y la que está libre en las pozas (figura VII.5). Toda esta evidencia sugiere que los radicales libres presentes en los enfermos con algún tipo de demencia, esquizofrenia, depresión o trastorno bipolar dañan las proteínas del citoesqueleto y que éste pierde su organización estructural o, podríamos decir, se derrumba. Al redondearse las neuronas, se pierden las conexiones sinápticas y, en consecuencia, se genera una deficiente comunicación interneuronal. Por lo tanto, se producen alteraciones en el cerebro, que se reflejan en la conducta y en el estado de ánimo.

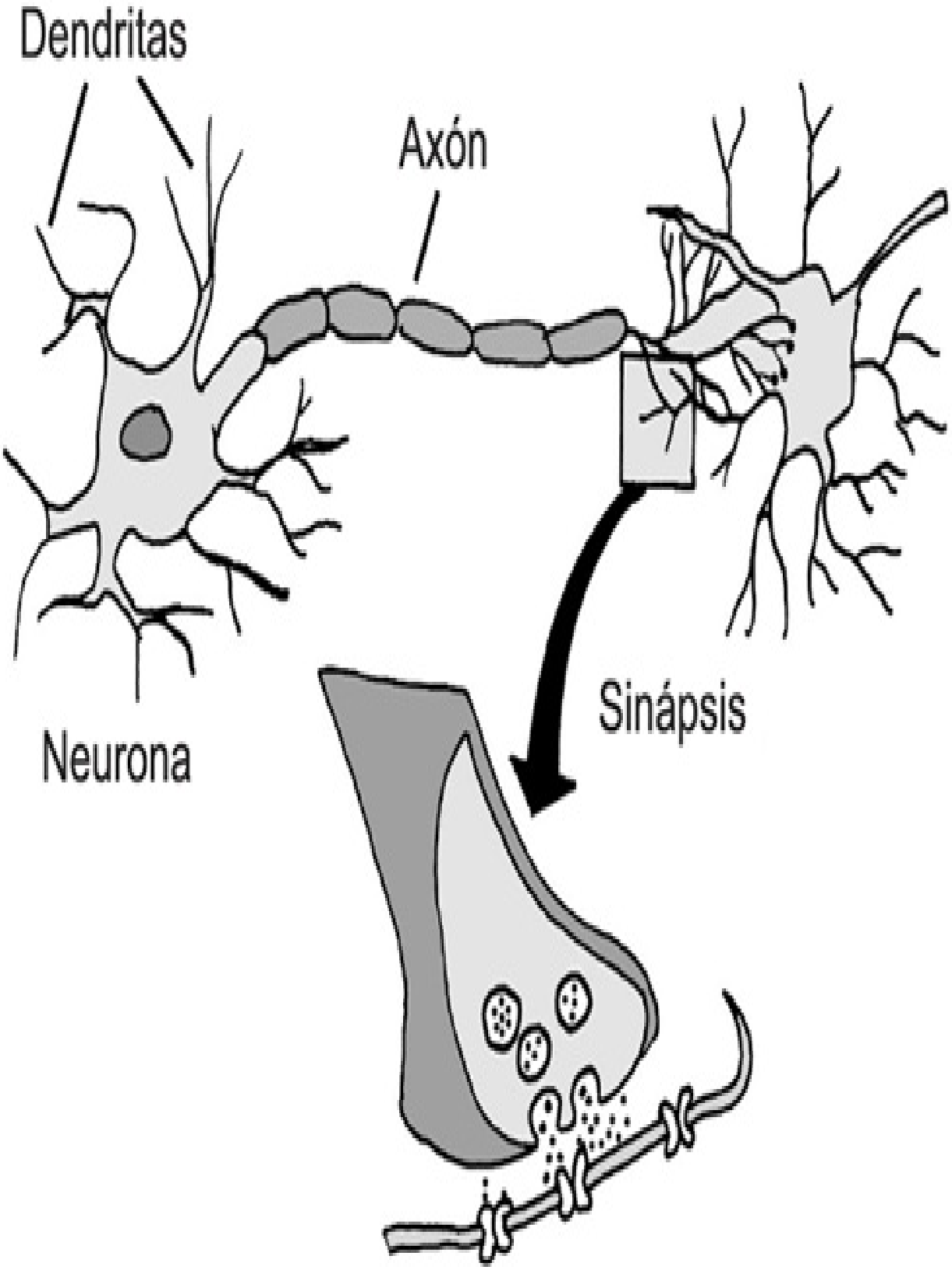
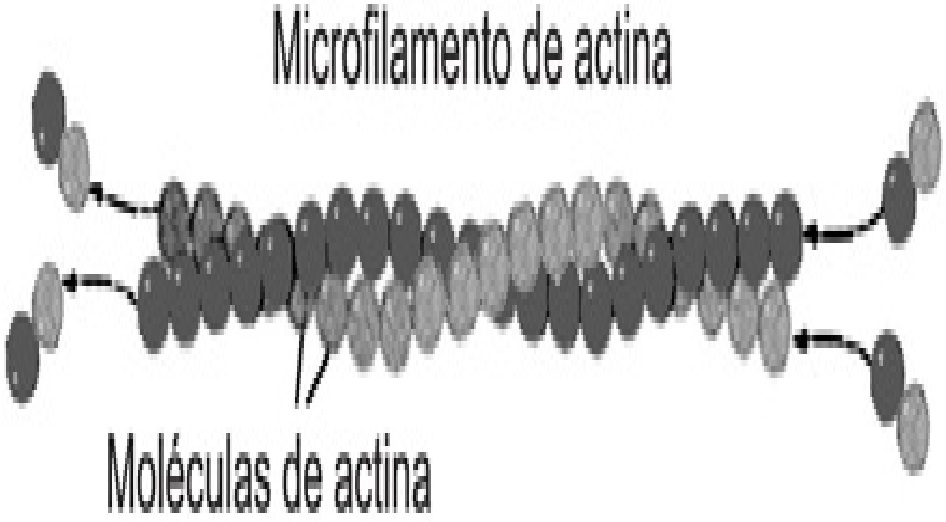

Dendritas
Axón
Neurona
Sinápsis

FIGURA VII.4. Esquema representativo de una sinapsis. Se muestra una neurona y una amplificación de la estructura de una terminal nerviosa o sinapsis. La neurona presináptica muestra un botón sináptico que contiene vesículas que guardan en su interior los neurotransmisores. Éstos, cuando se liberan, se unen a receptores específicos localizados en la membrana plasmática de la neurona postsináptica, transmitiendo de esta manera el impulso nervioso. En la esquizofrenia hay una pérdida de las terminales nerviosas.


Microfilamento de actina
Moléculas de actina

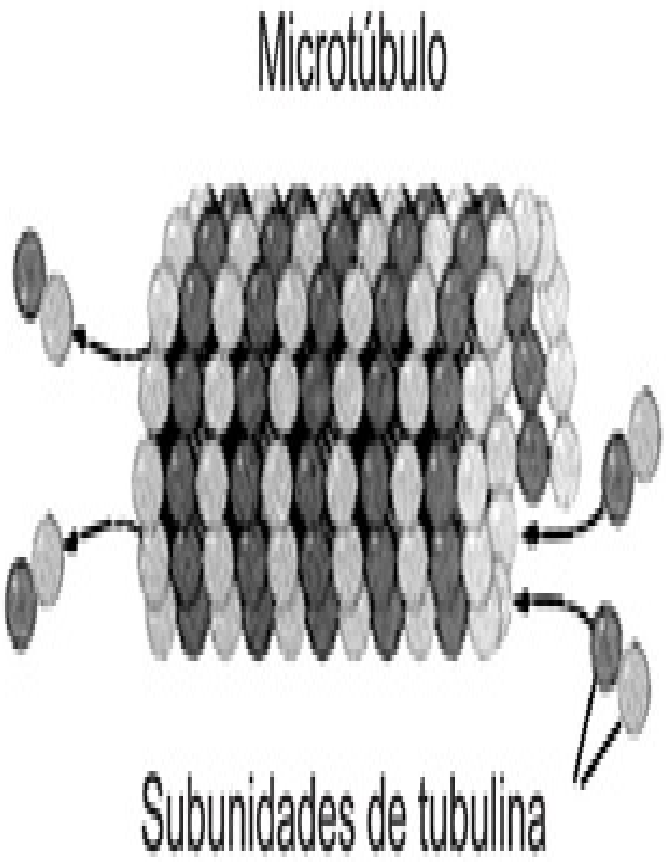

Microtúbulo
Subunidades de tubulina

FIGURA VII.5. Esquema representativo del proceso de polimerización de los microtúbulos y microfilamentos. Las subunidades de actina o tubulina, representadas con esferas en el esquema, se adicionan o liberan de los microtúbulos o microfilamentos determinando su longitud. Los radicales libres fragmentan estas estructuras e impiden que se añadan más moléculas de actina o tubulina, dañando la estructura del citoesqueleto.

CUANDO LA CURA LLEGA A PRODUCIR ENFERMEDAD: LAS IATROGENIAS

¡Pronto, pronto, que venga el médico imperial; la archiduquesa Juana está muy decaída, se aísla, no habla y no duerme durante toda la noche! Que le den una infusión de hierbas; la hará dormir y dormir. Tal vez se vuelva incoherente, y con el tiempo se ponga más delirante, pero por lo pronto podrá dormir, dormir y olvidar…

Desde hace muchos años se sabe que los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la esquizofrenia tienen resultados opuestos. Por un lado, producen efectos terapéuticos que benefician a los pacientes; pero, por el otro, si son consumidos por largo tiempo y en dosis altas llegan a producir efectos colaterales indeseables. Se llaman iatrogenias las enfermedades y trastornos orgánicos que se producen como consecuencia de los tratamientos terapéuticos aplicados en la cura de enfermedades.

A nivel celular, los fármacos también pueden tener efectos opuestos, dependiendo de la dosis administrada. Por ejemplo, los antipsicóticos y algunos medicamentos prescritos para tratar las demencias producen estrés oxidativo cuando se utilizan en concentraciones altas, en tanto que en concentraciones bajas son captadores de las especies reactivas de oxígeno; es decir, actúan como antioxidantes. La tacrina, que es un medicamento usado en el tratamiento para aliviar los síntomas que se presentan en las demencias, es un inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa y actúa como un neuroprotector. En un modelo de células neuronales en cultivo, las células llamadas PC-12, disminuye significativamente el daño que producen los radicales libres generados por el peróxido de hidrógeno. Sin embargo, en contraste con estos resultados, otros datos sugieren que la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa que produce la tacrina provoca un incremento del estrés oxidativo y, por lo tanto, este compuesto es generador de los radicales libres. Datos recientes obtenidos en nuestro laboratorio indicaron que el haloperidol, un antipsicótico típico, y la

clozapina, un antipsicótico atípico, también tienen efectos opuestos a nivel celular. Estos compuestos favorecen la organización del citoesqueleto en concentraciones bajas y lo desorganizan en concentraciones altas. Cuando se probaron concentraciones de estos antipsicóticos semejantes a las que se utilizan al inicio del tratamiento de los pacientes esquizofrénicos, descubrimos que las células de neuroblastoma tenían un citoesqueleto más organizado. Los microtúbulos eran más largos en las neuritas formadas y los microfilamentos se localizaron en las numerosas microespigas, lamelipodios y conos de crecimiento. En cambio, cuando se probaron estos antipsicóticos en concentraciones cien órdenes de magnitud por arriba de las concentraciones del tratamiento de inicio, encontramos que el citoesqueleto se desorganizó drásticamente, colapsándose alrededor de los núcleos de las células, y las neuritas, los lamelipodios, los conos de crecimiento y las microespigas se perdieron. Estas estructuras son elementos esenciales para la formación de los axones y las dendritas, imprescindibles en la comunicación interneuronal.

El haloperidol es un medicamento ampliamente utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia desde hace muchos años; por tanto, se le ha llamado típico. Cuando se utiliza por largas temporadas (años) provoca disquinesia tardía, una enfermedad caracterizada por que el paciente presenta movimientos involuntarios. Se ha sugerido que esta disquinesia puede ser causada por los altos índices de radicales libres que produce el haloperidol, debido a que este antipsicótico genera en células hipocampales en cultivo (la línea HT-22) altos índices de radicales libres. Otro ejemplo es el antipsicótico atípico, de generación más reciente, la clozapina, la cual produce agranulocitosis en una pequeña proporción de pacientes al generar radicales libres y, por lo tanto, estrés oxidativo. Ahora se sabe también que estos antipsicóticos causan el colapso del citoesqueleto. Estos datos sugieren que los antipsicóticos, al acumularse en las neuronas después de periodos prolongados, pueden incrementar la cantidad de radicales libres, dañar el citoesqueleto y causar el colapso de las dendritas y de los axones y, en consecuencia, producir movimientos involuntarios o disquinesia tardía. No obstante que los antipsicóticos tienen efectos colaterales indeseables, es importante mencionar que en concentraciones bajas, como las que se utilizan al inicio del tratamiento, estos medicamentos actúan como neuroprotectores, pues promueven la formación de los conos de crecimiento y el alargamiento de las neuritas, actuando como estabilizadores de la estructura celular.

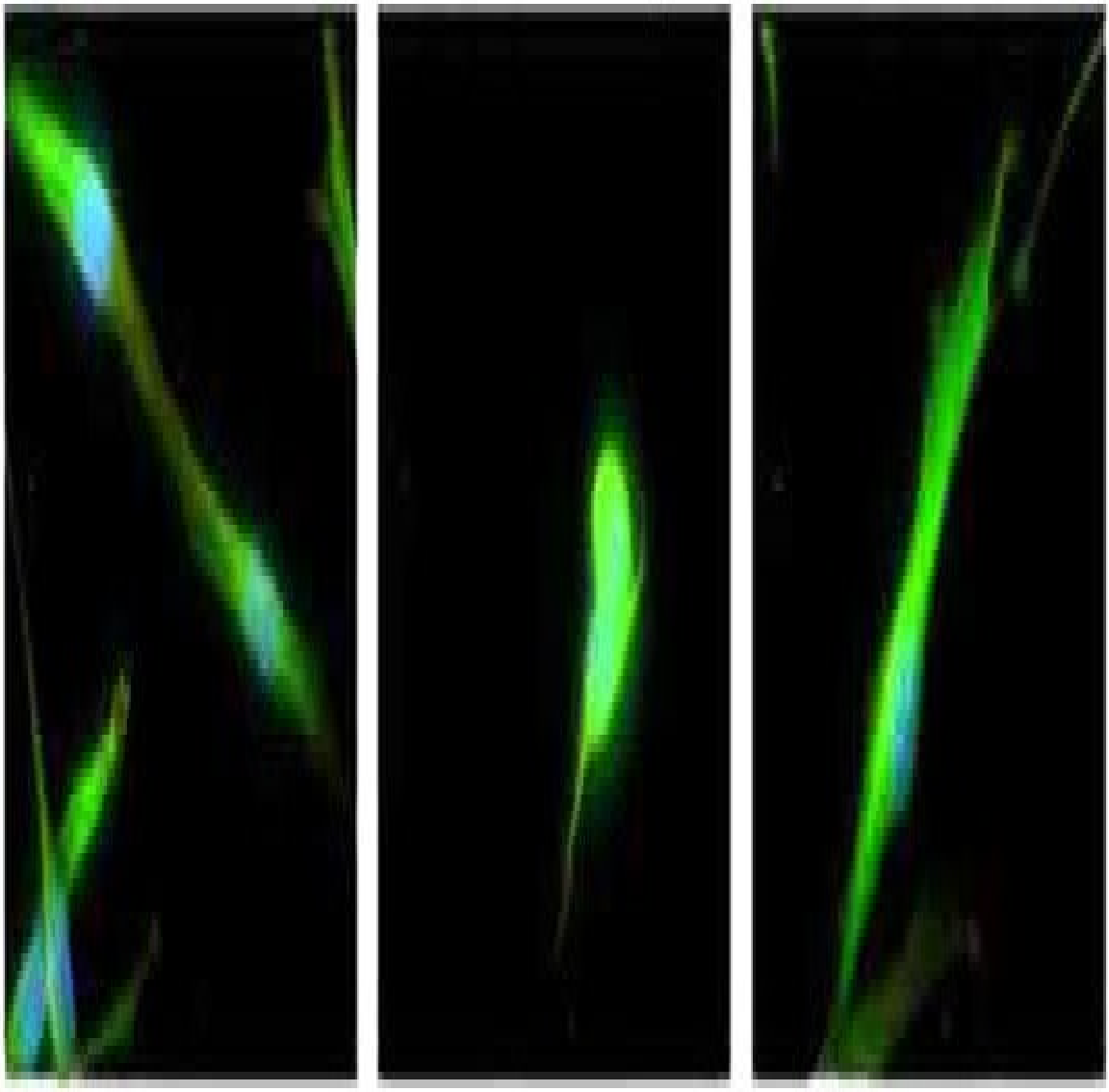
Un gran reto en el campo de la neurofarmacología es encontrar nuevas alternativas para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas y

neurodegenerativas. Como ya mencioné, en psiquiatría los medicamentos se usan generalmente a largo plazo por la naturaleza de las enfermedades, y en estas condiciones, desafortunadamente, producen efectos colaterales indeseables como el estrés oxidativo y el colapso de la estructura neuronal. Una alternativa para prevenir el daño que pueda provocar la utilización prolongada de compuestos generadores de estrés oxidativo es el uso de compuestos antioxidantes administrados al mismo tiempo que los psicofármacos y evitar el daño neuronal. Un ejemplo de esto es la vitamina E o alfa tocoferol. La vitamina E es un antioxidante soluble en lípidos, capaz de cruzar las membranas plasmáticas de las células y la barrera hematoencefálica y llegar al cerebro. En algunos ensayos clínicos se ha probado su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia y de las demencias. Los datos obtenidos hasta el momento indican que puede aliviar los síntomas de la enfermedad cuando se administra en conjunto con un antipsicótico. Sin embargo, estudios de esta naturaleza requieren más pruebas para poder definir concluyentemente el efecto terapéutico de los antioxidantes en tales enfermedades.

Otra alternativa para contrarrestar el efecto antioxidante de las drogas antipsicóticas es la melatonina, ya que esta hormona tiene tres propiedades que coadyuvan en el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas que cursan con altos índices de estrés oxidativo y alteraciones en la arquitectura neuronal. La primera propiedad se relaciona con el hecho de que la melatonina es un potente captador de radicales libres. La segunda es que tiene la capacidad de estabilizar y organizar el citoesqueleto en estructuras funcionales para las neuronas. La tercera propiedad reside en su capacidad de cruzar las membranas biológicas y difundirse en el citoplasma y, por lo tanto, de cruzar la barrera hematoencefálica. En el laboratorio se han realizado algunos experimentos que apoyan esta propuesta. En nuestro modelo experimental, las células de neuroblastoma N1E-115, se encontró que la melatonina en concentraciones fisiológicas, es decir, semejantes a las que circulan en el plasma de una persona durante la noche, previene el colapso del citoesqueleto que se genera con concentraciones altas de los antipsicóticos haloperidol y clozapina. Además, la melatonina no sólo previene el colapso del citoesqueleto producido por los radicales libres generados por el peróxido de hidrógeno, sino que puede reparar el daño producido (figura VII.6). Aunque estos resultados son alentadores, para demostrar la eficacia terapéutica de la melatonina en los pacientes con esquizofrenia es necesario realizar numerosos estudios clínicos multicéntricos controlados y doble ciego y superar la gran dificultad que representa la comercialización de una droga para uso en seres humanos, para que finalmente

pueda ser introducida en la farmacopea. La melatonina es una sustancia que se encuentra en la naturaleza; por lo tanto, no puede patentarse. Por esta razón, a la industria farmacéutica no le interesa comercializarla, pues no le garantiza las ganancias que se pueden obtener con otro tipo de compuestos que pueden registrarse y que les garantizan una patente explotable en forma comercial. Varias compañías farmacéuticas internacionales están en busca de un compuesto semejante a la melatonina (análogo) que actúe de manera parecida y que tenga los mismos efectos que esta hormona. A la fecha ya se han sintetizado varios análogos de la melatonina y las industrias farmaceúticas están tratando de introducirlos en el mercado.

Control Peróxido de hidrógeno Melatonina



Células N1E-115

FIGURA VII.6. Fotomicrografía de células en cultivo N1E-115 de neuroblastoma de ratón en condiciones controladas. En las células cultivadas en presencia de peróxido de hidrógeno se observa una ruptura del citoesqueleto que se retrae y se colapsa alrededor del núcleo. La melatonina ejerce un efecto protector, ya que las células incubadas con este compuesto al mismo tiempo, antes o después de dañarlas con el peróxido de hidrógeno, muestran un citoesqueleto íntegro y bien conservado. Ampliación: 2500x.

LA MELATONINA:

UN MODULADOR DEL ESTADO DE ÁNIMO

¡Ánimo mi señora, el príncipe Felipe ha llegado, os espera en el salón! Poneos rubor en las mejillas, peinad vuestros cabellos, que os vea hermosa… hermosa.

Felipe de Borgoña, apodado el Hermoso por las damas de la corte austriaca, tenía el efecto de modular el estado de ánimo de su mujer, Juana de Castilla y Aragón. Cuando estaba cerca, ella sonreía y se le veía muy feliz. Sin embargo, apenas se alejaba, Juana se ponía taciturna y triste. Decían que estaba loca, loca de amor.

A partir de la década de los ochenta del siglo pasado y una vez que se estandarizaron y validaron las pruebas para medir los niveles de melatonina en el plasma, aparecieron los primeros estudios sobre esta hormona en pacientes psiquiátricos. En esos estudios se midieron los niveles de melatonina en el suero o en el plasma de pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar. Se descubrió que los niveles circulantes de este compuesto estaban alterados en los enfermos que presentaban, entre otros síntomas, tristeza, falta de apetito y de memoria, ansiedad y angustia. En el caso de la esquizofrenia y en el periodo de manía de los pacientes con trastorno bipolar que tienen ideas delirantes y a veces alucinaciones, los niveles de melatonina también se encontraban alterados. Debido a los cambios en el estado de ánimo de los pacientes, asociados a los niveles anormales de melatonina que circula en la sangre, se propuso que la melatonina podría ser un modulador del estado de ánimo. Por ejemplo, en los pacientes bipolares, que se caracterizan por tener cambios bruscos de estado de ánimo, se encontró que cuando éste era normal (eutimia) los niveles de melatonina eran semejantes a los de individuos sanos; en tanto que en la fase depresiva los niveles de dicha hormona estaban significativamente disminuidos con respecto a los sujetos sanos de edad similar, mientras que en la fase de manía la melatonina plasmática estaba aumentada considerablemente (figura VII.7).

Puesto que la melatonina puede actuar como un modulador del estado de ánimo, se ha concluido que los niveles de esta hormona están alterados en los pacientes con depresión mayor y depresión estacional, que además tienen síntomas de tristeza y ansiedad. En el primer tipo de pacientes, los niveles de la hormona se encontraron disminuidos, en tanto que en el segundo tipo, la hormona se encontró circulando durante más tiempo. Además de estos datos, obtenidos en pacientes deprimidos, se sabe que la administración de melatonina en seres humanos produce cambios en el estado de ánimo. Por ejemplo, hace cerca de 40 años se administró melatonina por vía intravenosa a sujetos sanos y se encontró que este compuesto producía un estado de relajación y bienestar (elación). También se ha demostrado, tanto en el ser humano como en la rata, que este compuesto disminuye la ansiedad (tiene efectos ansiolíticos). Recientemente salió a la venta un compuesto análogo de la melatonina con efectos antidepresivos, la agomelitina, que es un compuesto sintético con el cual se hicieron múltiples pruebas de laboratorio, tanto en roedores como en el ser humano. En estas pruebas se encontró que este compuesto alivia los síntomas de la depresión.

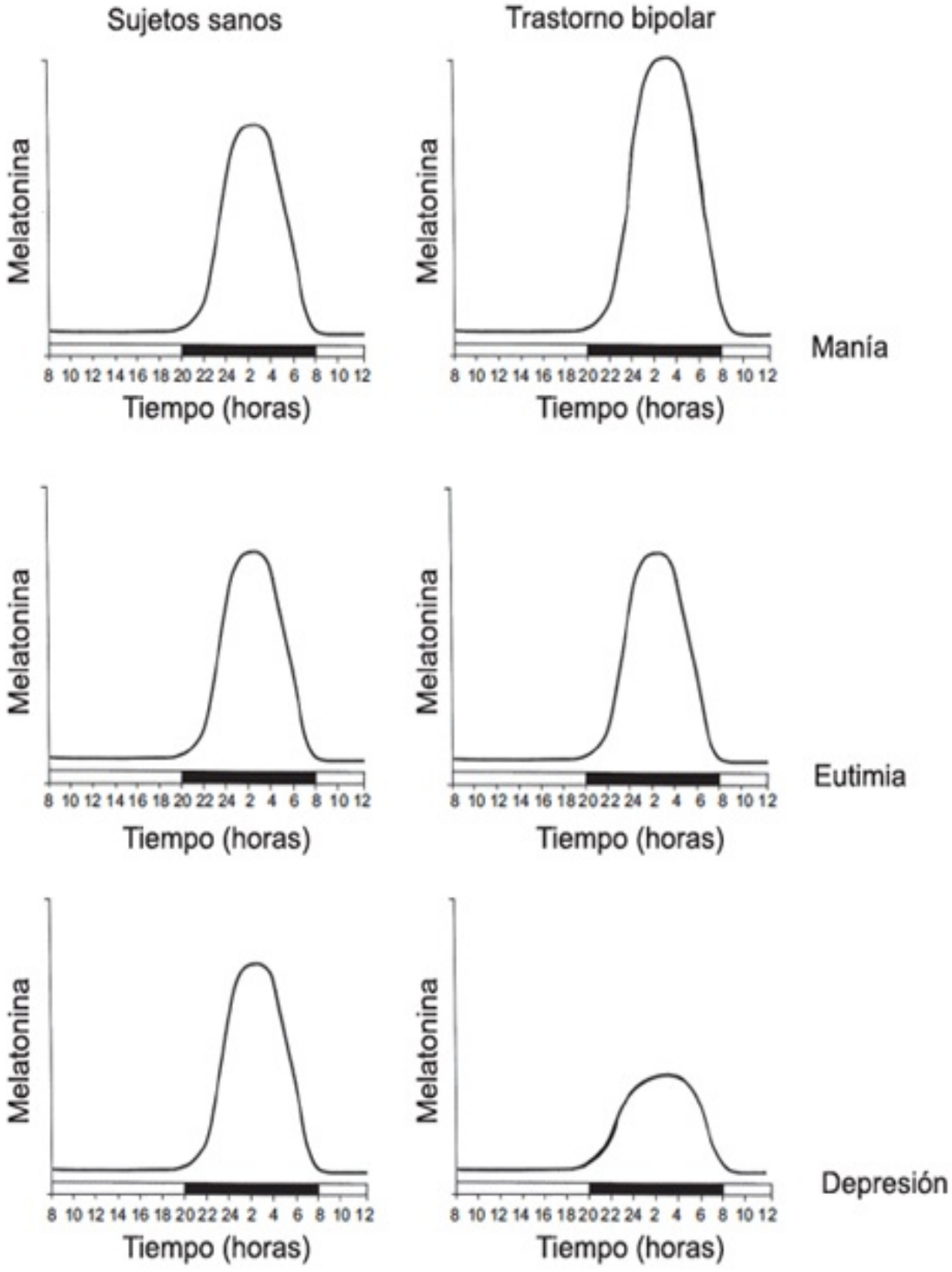

Sujetos sanos
Trastorno bipolar
Melatonina
8 10 12 14 16 18 20 22 24 2 4 6 8 10 12
Tiempo (horas)
Manía
Eutimia
Depresión

FIGURA VII.7. Se ha sugerido que la melatonina es un modulador del estado de ánimo. En pacientes que tiene trastorno bipolar los niveles de melatonina están alterados. En los episodios de estado de ánimo normal, estos pacientes tienen concentraciones circulantes sanguíneas de melatonina semejantes a los de la población de control (eutimia). En cambio, durante las alteraciones en el estado de ánimo, como los episodios de manía o de depresión, las concentraciones de melatonina se modifican y se encuentran aumentadas o disminuidas.

Otra evidencia adicional que apoya el hecho de que la melatonina es un modulador del estado de ánimo es que el litio, que se administra desde hace tiempo como una sal de carbonato para estabilizar el ánimo en los pacientes con trastorno bipolar, disminuye los niveles de melatonina en la retina y en el suero de roedores a los que se les administró litio en las mismas concentraciones que regularmente se aplica a los pacientes deprimidos. Estos resultados sugieren que, en parte, el efecto terapéutico y estabilizador del estado de ánimo del litio podría estar mediado a través de la modificación de los niveles de la melatonina circulante.

Un dato importante que hay que mencionar es que el litio, además de modificar los niveles de melatonina en el suero de la rata, también modifica los ritmos biológicos en el ser humano, en la rata y en la mosca de la fruta, Drosophila melanogaster, y cambia el periodo de la actividad locomotora, alargándolo. Todos estos datos, junto con la observación de que los pacientes con trastorno bipolar, depresión mayor y esquizofrenia tienen alteraciones en el sueño y en otros ritmos circadianos, que se sabe son regulados por la melatonina, sugieren que los niveles de melatonina en un organismo podrían tener un papel importante en la etiología de enfermedades psiquiátricas, es decir, en los mecanismos involucrados para que se produzcan síntomas de depresión o de locura.

MARCADORES DE NEURODEGENERACIÓN

Dijo la archiduquesa de Borgoña, cuando murió su marido: “Me visto de negro, enseño mi luto; desde lejos será aparente, además del ataúd, que llevo conmigo. Que vean en mi vestimenta la tristeza que llevo en el alma”. Tanta fue su tristeza que enloqueció y fue encerrada en la fortaleza de Tordecillas por más de 46 años hasta el día de su muerte…

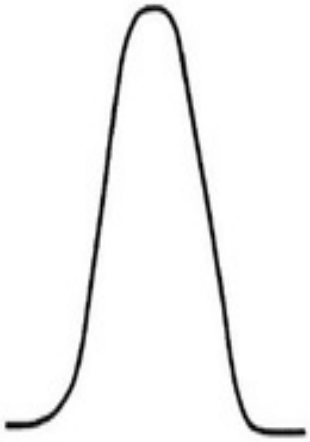
Si en aquellos tiempos se hubiera podido detectar a tiempo que la infanta Juana tenía signos de neurodegeneración, tal vez hubiera sido otra su vida, y no se hubiera expuesto al maltrato y al encierro. En 1989, cuando ya se había determinado que las concentraciones plasmáticas de melatonina estaban alteradas en las enfermedades psiquiátricas, se sugirió que la concentración de melatonina que circula en la sangre podía ser un marcador biológico de los trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos, dado que esta molécula también se encuentra disminuida en los pacientes con demencia.

Para el tratamiento adecuado de cualquier enfermedad es muy importante contar con marcadores biológicos que puedan indicar con anticipación que éstas se pudieran instalar en el organismo. Tal es el caso de una proteína del citoesqueleto neuronal que se halla alterada en el cerebro de los pacientes que sufren alguna enfermedad neurodegenerativa o psiquiátrica. Esta proteína se llama tau y se modifica al ser fosforilada por enzimas cinasas específicas, que transfieren grupos fosfatos del ATP a las proteínas que son sus sustratos. Los niveles aumentados de fosfo-tau en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con diagnóstico de Alzheimer o de esquizofrenia han sugerido que a través de la medición de este parámetro se podría obtener oportunamente la información para determinar el grado de neurodegeneración y la evolución de estos pacientes. Por otro lado, se han descrito anormalidades neurológicas en el sistema olfatorio central y periférico de pacientes con enfermedad de Alzheimer y con esquizofrenia, que se correlacionan con una deficiencia en la capacidad olfatoria, de cognición y de memoria. Por lo cual la determinación de la proteína tau

fosforilada en el epitelio olfatorio de los pacientes neuropsiquiátricos ha comenzado a ponerse en práctica.

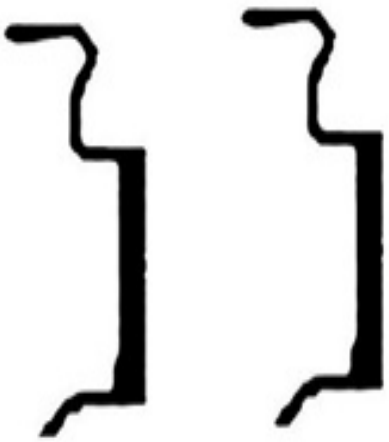
Además de los factores ya mencionados, se ha propuesto que en la neurodegeneración existen alteraciones en la actividad de la enzima glicógeno sintetasa 3B, que es también una cinasa que se activa y fosforila a la proteína tau. También se ha descubierto que en pacientes que alguna vez en su vida tuvieron herpes labial existe una asociación entre la demencia o neurodegeneración, la presencia del gen que codifica la proteína llamada apolipoproteína E y la presencia del material genético del virus del herpes en determinadas regiones del cerebro. Estos datos han sugerido que un factor de riesgo para la neurodegeneración y las demencias son las enfermedades virales causadas por el herpes. En conjunto, la identificación de marcadores biológicos en tejidos periféricos al cerebro, como niveles de melatonina, cantidad de proteína tau fosforilada, actividad de la enzima glicógeno sintetasa 3B, así como el gen que codifica la apolipoproteína podrían ser útiles para la prevención y el tratamiento oportuno de las enfermedades neuropsiquiátricas que cursan con neurodegeneración (figura VII.8).

GEN-APOE



Niveles
de melatonina

GSK3B



Fosfo-tau

FIGURA VII.8. Existen marcadores biológicos que indican la presencia de procesos degenerativos en el sistema nervioso central. Algunos de estos indicadores son los niveles de melatonina en la circulación sanguínea, la presencia del gen que codifica la apolipoproteína 3 (GEN-APOE), los niveles de actividad de la enzima glicógeno sintetasa 3B (GSK3B) y la presencia de la proteína tau fosforilada (Fosfo-tau) en el líquido cefalorraquídeo.

CONCLUSIÓN:

LA MELATONINA, UNA LUZ EN LA OSCURIDAD

La evidencia que se tiene hasta la fecha indica que las demencias, la esquizofrenia y algunas otras enfermedades mentales, como la depresión y el trastorno bipolar, involucran la pérdida de los axones y las dendritas en las neuronas del sistema nervioso central, principalmente en el hipocampo y la corteza prefrontal, originando la pérdida de la conectividad sináptica. Como se ha mencionado, las especies altamente reactivas del oxígeno dañan los axones y las dendritas de las neuronas al alterar el ensamble y desensamble dinámico de los componentes moleculares de los tres elementos principales del citoesqueleto neuronal.

El estrés oxidativo es uno de los principales agentes causales de daño al neurocitoesqueleto y de la degeneración paulatina de la estructura y función neuronal observada en las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. Tomando en cuenta esta información es posible proponer que estas enfermedades podrían ser consideradas trastornos del citoesqueleto, y que esta estructura celular podría ser un blanco terapéutico para fármacos que pudieran impedir el daño causado por los radicales libres y la oxidación de moléculas en las células y proteger y restaurar la estructura normal del citoesqueleto. En este sentido, la melatonina, la hormona mensajera de la oscuridad, puede constituir una luz de esperanza como coadyuvante en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas por su actividad como un potente captador de radicales libres y por su capacidad de modular el ensamble de los tres principales componentes del citoesqueleto, cuyo arreglo regula la actividad neuronal.

Finalmente, quisiera subrayar la importancia que tiene encontrar nuevas alternativas en el tratamiento de las enfermedades neuropsiquiátricas. En el mundo actual la incidencia de estas enfermedades aumenta día tras día. Se calcula que para el año 2020 el 20% de la población mundial habrá sufrido depresión en alguna etapa de su vida. Por lo anterior, la búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento de estas enfermedades puede significar el

hallazgo de la forma de que una persona que padezca algún trastorno psiquiátrico pueda tener una buena integración a la sociedad y no sea confinada a la soledad y el encierro, como desafortunadamente aún suele ocurrir.

BIBLIOGRAFÍA

Benítez-King, G., G. Ramírez-Rodríguez, L. Ortiz e I. Meza (2004), “The Neuronal Cytoskeleton as a Potential Therapeutical Target in Neurodegenerative Diseases and Schizophrenia”, Current Drug Targest in CNS & Neurological Disorders 3: 515-533.

Benítez-King, G., L. Ortiz-López, S. Morales-Mulia, G. Jiménez-Rubio, G. Ramírez-Rodríguez e I. Meza (2006), “Phosphorylation-Dephosphorylation Imbalance of Cytoskeletal Associated Proteins in Neurodegenerative Diseases”, Recent Patents on CNS Discovery 1: 1-12.

Ortega-Soto., H. y M. Valencia Collazos (2001), Esquizofrenia. Estado actual y perspectivas, Laser, México.

Miles, A., y D. R. Philbrick (1988), “Melatonin and Psychiatry”, Biological Psychiatry 23: 405-425.

Steven, E. Arnold, Virginia M. Y. Lee, Raquel E. Gur y John Q. Trojanowski (1991), “Abnormal Expression of Two Microtubule-Associated Proteins MAP2 and MAP5) in Specific Subfields of the Hippocampal Formation in Schizophrenia”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 88: 10850-10854.

Thomas, H. McGlashan, y Ralph E. Hoffman (2000), “Schizophrenia as a Disorder of Developmentally Reduced Synaptic Connectivity”, Archives of General Psychiatry, 57: 637-648.

Yao, J. K. y R. D. Reddy (2005), “Metabolic Investigation in Psychiatry Disorders”, Molecular Neurobiology, 31: 193-203.

Glosario

ADN. Ácido desoxirribonucleico, estructura macromolecular donde radica el código genético.

agonista. Compuesto químico que se une a una molécula y que produce un efecto biológico.

aminoácido. Compuesto orgánico que tiene un grupo amino y un grupo carboxilo.

AMPc. Adenosín monofosfato cíclico, segundo mensajero de las vías de señalización de las células.

análogo. Compuesto químico que es estructuralmente semejante a otro compuesto químico.

ansiedad. Estado de agitación, inquietud e incertidumbre.

antagonista. Compuesto químico que reduce los efectos o acciones de otro compuesto químico.

anticuerpos. Moléculas de naturaleza proteínica que forman parte del sistema de defensa del organismo o sistema inmune.

antipsicóticos. Medicamentos utilizados para tratar las psicosis.

apoptosis. Muerte celular programada.

ARN. Ácido ribonucleico, macromolécula formada por ribonucleótidos.

ATP. Adenosín trifosfato, molécula que actúa como un donador de alta energía.

barrera hematoencefálica. Obstáculo que se presenta al paso de sustancias de la sangre hacia el sistema nervioso central.

catabolito. Molécula que es producto de reacciones químicas de degradación que se producen en un organismo.

cinasa. Enzima que transfiere grupos fosfato de un donador a una proteína que tenga grupos hidroxilo en su estructura primaria formada por aminoácidos.

circanual. Relativo a un fenómeno que se repite cada año, en periodos aproximados a 365 días.

circadiano. Relativo a un fenómeno que se repite cada día, en periodos de 24 horas.

conformación. El arreglo en el espacio de los átomos que forman una macromolécula.

cronobiótico. Es una sustancia que tiene la capacidad de producir un efecto biológico de forma periódica o rítmica.

demencia. Deterioro progresivo e irreversible de las facultades mentales que causa la pérdida de la memoria reciente y que produce trastornos de la conducta.

depresión. Trastorno afectivo que se caracteriza por una tristeza infinita y alteraciones neurovegetativas y cognitivas.

endógeno. Que se origina en el interior.

enzima. Molécula de naturaleza proteica que lleva a cabo reacciones bioquímicas.

esquizofrenia. Enfermedad mental caracterizada por su manifestación durante la pubertad y por la disociación de la personalidad.

estrés oxidativo. Relativo a la acumulación de moléculas oxidantes como los radicales libres.

estrés. Tensión acumulada.

exógeno. Que se origina en el exterior.

fármaco. Compuesto químico que se utiliza como medicamento.

fosfatasa. Enzima que remueve grupos fosfato de una proteína.

fosforilación. Proceso enzimático mediante el cual las proteínas forman un enlace covalente entre un grupo fosfato y un grupo hidroxilo.

fotoperiodismo. Procesos relacionados con el ciclo de luz-oscuridad.

fotoperiodo. Tiempo que tarda el fenómeno de la aparición de la luz solar.

fotorreceptores. Células que contienen moléculas que reciben señales luminosas.

glia. Tejido conectivo del sistema nervioso central.

hidrofílico. Que tiene afinidad por el agua.

hiperfosforilación. Reacción de fosforilación excesiva.

in vitro. Palabra que proviene del latín que indica que un suceso, proceso biológico o reacción química se produce fuera del organismo, en un recipiente de vidrio.

inmune. Relativo al sistema de protección y defensa de un organismo.

insomnio. Falta de sueño a la hora de dormir.

interneuronal. Entre las neuronas.

intrínseco. Íntimo, esencial.

ligando. Es una molécula que tiene la capacidad de unirse a macromoléculas específicas.

lipofílico. Que tiene afinidad por los lípidos o grasas.

lipoperóxidos. Compuestos de naturaleza lipídica que son producto de la oxidación.

líquido cefalorraquídeo. Líquido que se produce en el sistema nervioso central.

metabolito. Molécula que es producto de las reacciones químicas que se producen en un organismo.

metástasis. Relativo a la transferencia de las células tumorales de un sitio a otro del organismo.

molécula. Unidad estructural de materia que está formada por varios átomos.

neurodegeneración. Relativo al proceso biológico de deterioro de las neuronas.

neurona. Célula especializada en la transmisión del impulso nervioso.

neuropsiquiatría. Especialidad de la medicina que trata de las enfermedades mentales, que se presentan con síntomas neurológicos y conductuales.

neurotransmisor. Sustancia química que se libera en las terminales del axón en respuesta a un impulso nervioso.

oxidación. Proceso de reacción con el oxígeno. La adición de oxígeno a una sustancia.

pinealocito. Células que constituyen la glándula pineal.

plasma. Parte líquida de la sangre desprovista del paquete celular.

pleiotrópico. Efectos o acciones múltiples y diferentes producidos por una sustancia.

polimerización. Relativo a la reacción bioquímica que se lleva a cabo para constituir una macromolécula a través del ensamble repetido de unidades estructurales semejantes.

post mortem. Después de la muerte.

psicosis. Enfermedad mental.

psiquiatría. Especialidad de la medicina que trata de las enfermedades mentales.

radical libre. Molécula que tiene un electrón impar y que es muy reactiva.

sinápsis. Unión que se establece entre las terminaciones nerviosas.

suero. Parte líquida de la sangre que queda después de producirse la

coagulación.

transductor. Dispositivo, órgano, o molécula que transforma una forma de energía en otra.

triptófano. Tipo de aminoácido caracterizado por tener dos anillos formados por átomos de carbono.

vitíligo. Enfermedad de la piel que se caracteriza por áreas donde se pierde la pigmentación normal.

Por mucho tiempo han sido un enigma los mecanismos que posibilitan la relación de los seres vivos con su entorno, su adaptación y su supervivencia en condiciones no siempre propicias. Hoy sabemos que gran parte de la respuesta se encuentra en la melatonina, una molécula que se produce durante la noche en la glándula pineal. Desde las bacterias hasta el ser humano, la melatonina ha permanecido inalterable a lo largo de miles y miles de años de evolución. En este libro se apela a la magia, los cuentos y la historia para exponer los descubrimientos científicos en torno a la melatonina y sus principales funciones en el organismo. Mediante analogías con sucesos de la vida cotidiana se explica el papel que tiene esta molécula como "mensajero de la oscuridad" para indicarle a nuestro cuerpo si es de día o si es de noche; se describe su actividad protectora contra el daño producido por factores ambientales y como estabilizador de la arquitectura de nuestras células, y se muestran las relaciones que se han descubierto entre la melatonina y las enfermedades mentales.

Gloria Benítez-King obtuvo su doctorado en biología celular en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional y realizó una estancia de investigación en la Universidad de Utrecht, en Holanda. Es jefa del Departamento de Neurofarmacología en la Subdirección de Investigaciones Clínicas del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz y pertenece al comité editorial de diferentes revistas, entre ellas *The Journal of Pineal Research*. Sus investigaciones han recibido reconocimiento internacional.

LA CIENCIA PARA TODOS

217

www.fondodeculturaeconomica.com

SEP
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA